

Aus der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische  
und roboter-assistierte Chirurgie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. A. Heidenreich

# **Prädiktive Faktoren auf das histologische Outcome bei Patienten mit Prostatakarzinom nach Salvage Lymphadenektomie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Yannic Michael Gülzow  
aus Heppenheim, Deutschland

promoviert am 22.12.2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan:                    Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:            Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. A. Heidenreich  
2. Gutachter:            Privatdozent Dr. med. Y. Tolkach

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten.

Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Axel Heidenreich  
Herr Dr. med. Maximilian Schmautz

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

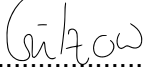
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit in der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie der Universität zu Köln zusammen mit Herrn Dr. med. Maximilian Schmautz erstellt.

Die Auswertung der Daten erfolgte ohne die Mitarbeit Anderer mithilfe der Version 27.0 des Statistikprogramms IBM-SPSS®.

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.08.2022

Unterschrift: .....

<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

## **Danksagung**

In erster Linie danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Axel Heidenreich, Direktor der Klinik für Urologie der Universität zu Köln, für die Möglichkeit in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Maximilian Schmautz, welcher mich während der gesamten Promotionszeit betreute und vollends unterstützte.

Für die Unterstützung während des gesamten Studiums und während der gesamten Zeit der Erarbeitung dieser Promotionsarbeit danke ich meinen Freunden und der Familie.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
2.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms	11
2.2. Pathologie	11
2.3. Stadieneinteilung	12
2.4. Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms	12
2.4.1. Radikale Prostatektomie	13
2.4.2. Perkutane Strahlentherapie	13
2.4.3. Brachytherapie	14
2.5. Adjuvante Therapiemaßnahmen	14
2.6. Biochemisches Rezidiv nach Radikaler Prostatektomie	15
2.7. PSMA-PET/CT	15
2.8. Lokale Therapien bei solitären Metastasen bei hormonnaivem PCa-Rezidiv	16
2.8.1. Salvage Radiatio	17
2.8.2. Salvage Lymphadenektomie	18
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>22</b>
3.1. Studiendesign	22
3.2. Patientenkollektiv	22
3.3. Datenerfassung und Materialien	22
3.4. Klinische Daten und deren Einteilung in dieser Arbeit	23
3.4.1. TNM-Stadium	23

3.4.2.	Gleason-Score	25
3.4.3.	Resektionsstatus	25
3.4.4.	Zeitlicher Krankheitsverlauf	26
3.4.5.	Adjuvante Therapiemaßnahmen nach RPE	26
3.4.6.	Klinisches Rezidiv	26
3.4.7.	Therapiemaßnahmen nach sLND	27
3.4.8.	PSA und BCR	27
3.4.9.	Operationsmethode und PSMA-PET/CT	27
3.5.	Statistik	28
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
4.1.	Allgemein	29
4.2.	Pathologische Ergebnisse der Radikalen Prostatektomie des Patientenkollektivs	29
4.2.1.	Gleason-Score	29
4.2.2.	N-Stadium	30
4.2.3.	R-Stadium	30
4.2.4.	T-Stadium	31
4.2.5.	Anzahl entfernter Lymphknoten während der pelvinen LAD	31
4.3.	Therapiemaßnahmen nach Radikaler Prostatektomie	33
4.3.1.	Radiatio	33
4.3.2.	Androgendeprivationstherapie	33
4.3.3.	Radiatio und Androgendeprivationstherapie	34
4.4.	Zeitliche klinische Faktoren	36
4.4.1.	Alter bei RPE	36
4.4.2.	Alter bei sLND	36
4.4.3.	Operationszeit der sLND	37
4.4.4.	Zeit von der RPE bis zum BCR	37
4.4.5.	Zeit von der RPE bis zur sLND	38
4.4.6.	Zeit von der sLND bis zum letzten Follow-up	38
4.5.	PSA-Werte	40
4.5.1.	PSA-Werte vor RPE	40
4.5.2.	PSA-Werte nach RPE	40
4.5.3.	PSA-Werte bei sLND	41
4.5.4.	Erster PSA-Wert nach sLND	41
4.5.5.	PSA-Wert beim letzten Follow-up	42
4.5.6.	Auswirkungen einer zusätzlichen Radiotherapie nach sLND auf den PSA-Wert bei Patienten mit negativer Pathologie	42

<b>4.6.</b>	<b>Therapiemaßnahmen nach sLND</b>	<b>44</b>
4.6.1.	Therapiemaßnahmen allgemein	44
4.6.2.	Androgendeprivationstherapie	44
4.6.3.	Radiatio	45
4.6.4.	Chemotherapie	45
4.6.5.	Chirurgische Therapie	45
<b>4.7.</b>	<b>Klinisches Rezidiv</b>	<b>47</b>
4.7.1.	Häufigkeit klinischer Rezidivierung	47
4.7.2.	Ort des klinischen Rezidivs	47
4.7.3.	Zeit von der sLND bis zum klinischen Rezidiv	48
<b>4.8.</b>	<b>Faktoren im PSMA-PET/CT</b>	<b>49</b>
4.8.1.	SUVmax-Wert	49
4.8.2.	Anzahl an positiven Lokalisationen	49
4.8.3.	Durchmesser des größten Lymphknotens	50
<b>4.9.</b>	<b>Lokalisationen im PSMA-PET/CT und Metastasierungsmuster</b>	<b>51</b>
<b>4.10.</b>	<b>Operationsmethode</b>	<b>52</b>
<b>4.11.</b>	<b>RPE-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51]</b>	<b>53</b>
<b>4.12.</b>	<b>sLND-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51]</b>	<b>55</b>
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>57</b>
5.1.	Limitationen und Stärken	73
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>79</b>
7.1.	Tabellenverzeichnis	79

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
BCR	Biochemisches Rezidiv
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EBRT	External beam radiation therapy
GS	Gleason-Score
ISUP	International Society of Urological Pathology
KSÜ	Krebsspezifisches Überleben
LK	Lymphknoten
LAD	Lymphadenektomie
NNT	Number needed to treat
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPE	Radikale Prostatektomie
sLND	Salvage Lymphadenektomie
SRT	Salvage Radiotherapie
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer



# 1. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes.

Neben kurativen Ersttherapien wie der radikalen Prostatektomie und der Bestrahlungstherapie, stellt die Salvage Lymphadenektomie eine Behandlungsoption für das oligometastasierte Prostatakarzinom dar. Während die systemische Therapie ein Eckpfeiler für die Behandlung metastasierter Erkrankungen darstellt, zeigen mehrere Studien die Vorteile einer Integration lokaler Therapiemaßnahmen wie der sLND. Hier wird versucht das rezidivfreie Überleben der Patienten zu verbessern und eine mögliche Androgendeprivationstherapie hinauszuzögern.

Ziel dieser Arbeit war es, prädiktive Faktoren für die Erfolgsrate der sLND ausfindig zu machen. Hierbei wurden retrospektiv Daten von 101 männlichen Patienten erhoben, welche sich im Zeitraum von April 2016 bis August 2020 im Uniklinikum Köln einer sLND unterzogen. Es erfolgte eine Aufteilung in zwei Untergruppen, welche sich im Hinblick auf das pathologische Ergebnis der sLND unterschieden.

Bei 65 Patienten konnten pathologisch verifizierte Lymphknotenmetastasen entfernt werden. Die Trefferquote lag bei 64%. Ein Vergleich mit anderen Studien zeigte, dass sich die Erfolgsraten der Operation deutlich unterschieden. Ein Grund dafür wurde in den sich unterscheidenden Patientenkollektiven gesehen.

Ein pN1-Stadium bei zuvor erfolgter RPE konnte als signifikanter Prädiktor klassifiziert werden. Die Ursache wird hierbei in dem bereits initial vorliegenden stärkeren Metastasierungspotenzial vermutet, welche die Wahrscheinlichkeit erhöht, Lymphknotenmetastasen während der sLND nachweisen zu können. Da das Auftreten eines pN1-Stadiums meist mit einer adjuvanten ADT vergesellschaftet ist, konnte hierfür ebenfalls eine Signifikanz gezeigt werden.

Der Einfluss des T- und R-Stadiums, sowie des Gleason-Scores im Hinblick auf die Trefferquote scheint vernachlässigbar zu sein, ebenso wie eine adjuvante oder salvage Strahlentherapie nach RPE.

Zeitliche klinische Faktoren wie das Alter der Patienten bei sLND schienen ebenfalls keinen Einfluss auf die Trefferquote zu haben.

Signifikant höhere PSA-Werte konnten zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups bei der Kohorte mit pathologisch verifizierten Lymphknotenmetastasen nach der sLND erhoben werden. Ursache hierfür könnten Differenzen im Hinblick auf die Therapieoptionen beider Gruppen zu diesem Zeitpunkt sein. Patienten, bei welchen keine Lymphknotenmetastasen pathologisch gesichert werden konnten, unterzogen sich vermehrt einer stereotaktischen Bestrahlung, welche den Ausschlag für den niedrigeren PSA-Wert gegeben haben könnte.

Die Detektion der Metastasen erfolgte bei allen Patienten mithilfe eines  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs. Es konnte eine Signifikanz hinsichtlich der Anzahl an positiven Lokalisationen (spots) im PET/CT und der Trefferquote der Operation ausfindig gemacht werden. Die Trefferquote bezieht sich hier auf den Anteil der Operationen, bei welchen erfolgreich pathologisch verifizierte Lymphknotenmetastasen festgestellt werden konnten. Der Einfluss positiver Lokalisationen in der Bildgebung auf die Detektionsrate konnte in früheren Studien bereits gezeigt werden. Weiterhin wurde dort auf die Unterschätzung der tatsächlichen Tumorbelastung in der Bildgebung hingewiesen. Eine erhöhte Anzahl an positiven Lokalisationen könnte demnach nicht nur mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine positive Pathologie, sondern auch mit einer vermehrten Tumorbelastung einhergehen. Der SUVmax-Wert und die Größe der Lymphknotenmetastasen schienen hingegen keinen Einfluss auf das Ergebnis der sLND zu haben.

Es wurden Lokalisationen im PET/CT beschrieben und versucht diese in einen Zusammenhang zu der Anzahl an erfolgreich entfernten Lymphknotenmetastasen zu bringen. Eine positive Bildgebung iliakaler oder obturatorischer Lymphknoten zeigte eine etwas erhöhte Trefferquote im Vergleich zu Lymphknoten präsakralen oder perirektalen Ursprungs. Signifikanz konnte jedoch nicht gezeigt werden. Ursache hierfür könnte in der leichteren operativen Zugänglichkeit iliakaler und obturatorischer Strukturen liegen.

Ein kleiner Teil der Patienten unterzog sich einer "PSMA-radioguided surgery". Hinsichtlich der Operationsmethode und dem Ergebnis der sLND konnte hierbei jedoch keine Signifikanz gezeigt werden. Eine Erklärung hierfür könnte die fehlende Signifikanz auf Grund der geringen, mit RGS operierten, Patientenzahl liegen. Frühere Studien verwiesen auf gute Ergebnisse dieser Operationsmethode im Vergleich zur konventionellen Operation, weshalb dieser Methode weiterhin ein hohes Entwicklungspotenzial beigemessen werden sollte.

Die Mehrheit der Patienten entwickelte nach der Operation ein klinisches Rezidiv. Signifikant häufiger wurde hierbei eine systemische Metastasierung in der Gruppe mit positiver als mit negativer Pathologie nachgewiesen. Eine Erklärung hierfür könnte in der generell stärkeren Tumorbelastung dieser Gruppe liegen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit scheint bei einem

Großteil der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Operation eine ausgeprägte Metastasierung stattgefunden zu haben. Derzeitige Studien untersuchen den Einfluss frühzeitiger Kombinationstherapien und inwiefern diese ein Outcome auf das Überleben der Patienten haben könnten.

Diese Studie konnte einige klinische Parameter mit prädiktiver Vorhersagekraft für das pathologische Ergebnis identifizieren. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine Erhöhung der pathologischen Trefferquote von einem Zusammenspiel aus mehreren Faktoren abhängt. Deshalb bleibt weiterhin die Selektion des richtigen Patienten unter onkologischen Gesichtspunkten, aber eben auch unter prädiktiv pathologischen Gesichtspunkten essentiell. Eine erhöhte pathologische Trefferquote der bildmorphologischen Metastasennachweise bei gleichzeitig optimaler onkologischer Patientenselektion ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft weiterhin die größte Herausforderung bei der Betrachtung der sLND. Im Hinblick auf die teils niedrige pathologische Nachweisbarkeit und onkologische Erfolgsrate einiger Patienten, scheint das Abwägen der Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer direkten unimodalen metastasen-gerichteten Therapie ebenfalls angebracht. Das Umschwenken auf einen multimodalen Therapieansatz könnte diesbezüglich sinnvoll sein und vielversprechende Ergebnisse liefern.

Weiterhin sollte ein großes Augenmerk auf die frühzeitige Erkennung und Lokalisation der Oligo-Metastasierung gerichtet werden, um es Patienten überhaupt zu ermöglichen von lokalisierten Salvage-Therapieoptionen profitieren zu können. Hierzu gehört sicherlich auch die Erhöhung der Sensitivität und Spezifität der PSMA-PET/CT Bildgebung, um das Risiko für frühe biochemische Rezidive oder nicht zielführende Operationen bei unerkannter, weiter fortschreitender systemischer Metastasierung zu verringern.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms**

Mit einer Inzidenz von rund 58.800 Neuerkrankungen pro Jahr gilt das Prostatakarzinom als die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung des Mannes [E] und ist zudem mit einem prozentualen Anteil von rund 12% nach dem Lungenkarzinom für die zweit meisten Krebssterbefälle in Deutschland verantwortlich [E]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [F]. Nach aktuellen Schätzungen tragen 40% der westlichen männlichen Bevölkerung das Risiko in sich im Laufe ihres Lebens an Prostatakrebs zu erkranken, wobei 10% der Männer Symptome entwickeln und 3% daran versterben [1]. Seit 2007 verläuft die altersstandardisierte Sterberate nahezu stabil und liegt derzeit (Stand 2017) bei 18,8 je 100.000 Personen. In absoluten Zahlen ausgedrückt, starben 2017 in Deutschland somit circa 14.000 Männer an Prostatakrebs [F].

Die deutliche Differenz zwischen Inzidenz und krebsbedingter Todesfälle liegt neben dem Vorhandensein etablierter Behandlungsmethoden auch in den biologischen Tumoreigenschaften begründet. Hieraus resultiert auch die gute relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Prostatakarzinom von ca. 89%. Aufgrund des demographischen Wandels ist von höheren Prävalenz- und Inzidenzzahlen in Zukunft auszugehen [F]. Neben dem Hauptrisikofaktor Alter [E] werden auch ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren diskutiert, welche bei der Genese des Karzinoms eine Rolle zu spielen scheinen [2-4].

### **2.2. Pathologie**

Histologisch gesehen handelt es sich beim Prostatakarzinom in den meisten Fällen um ein Adenokarzinom, welches anhand der Einteilung der Tumorstadien nach TMN bezüglich Größe, Infiltration von Nachbarorganen, Lymphknotenbefall und Vorliegen von Metastasen klassifiziert werden kann [B]. Eine Besonderheit bietet die Einteilung des Tumor-Gradings nach dem Gleason-Score. Der Gleason-Score ist ein Parameter, welcher die Drüsenmorphologie des Prostatakarzinoms beurteilt und nicht nur von diagnostischer Bedeutung, sondern auch von prognostischer und therapeutischer Relevanz ist [5].

Entsprechend der Konsensuskonferenz von ISUP hat sich für die Graduierung des allgemeinen Prostatakarzinoms weltweit ein Gleason-Graduierungssystem durchgesetzt. Dieses weist jedem Gleason-Score eine passende Graduierung zu. Während ein Score von 9-10 eine maximale Graduierung von 5 aufweist, wird dem Score von 6 die niedrigste Graduierung von 1 zugesprochen. Somit stehen den Scores von 6-10 die möglichen Graduierungen von 1-5 gegenüber. Je höher die Graduierung, desto aggressiver der Tumor [6]. Als Tumormarker hat sich das Prostata spezifische Antigen (PSA) etabliert. Das PSA ist

ein Enzym, welches von den prostatistischen Ausführungsgängen dem Ejakulat beigemischt wird und der Verflüssigung des Samenkoagulums dient. Die PSA-Konzentration hat als Prognoseparameter bei nachgewiesenem Prostatakarzinom vor Therapie und nach kurativer Therapie oder im metastasierten Stadium als Verlaufparameter eine wichtige Bedeutung. Des Weiteren ist sie neben der DRU bei der Krebsfrüherkennung relevant [A].

### **2.3. Stadieneinteilung**

Für die primäre Therapieentscheidung des Prostatakarzinoms ist das Wissen über das Tumorstadium, die Umfelddiagnostik und die Aggressivität des Tumors von entscheidender Bedeutung. Anhand etablierter Klassifikationen kann eine Einteilung nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Zum einen kann die aktuelle UICC-Klassifikation zur Unterscheidung zwischen lokal begrenztem, lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom herangezogen werden [B]. Hierbei wird einem T1-T2, N0 und M0-Tumor ein lokal begrenztes Stadium zugeordnet. Ein lokal fortgeschrittenes Stadium wird durch ein höheres T-Stadium (T3-T4) beschrieben. Von einem metastasierten Stadium spricht man bei Vorhandensein von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Fortgeschrittene Tumore sind hierbei immer als Hochrisikotumoren einzustufen.

Lokal begrenzte Prostatakarzinome können weiter nach D'Amico stratifiziert und in verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden [7]. Es wird das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs angegeben. Von einem Tumor mit geringem Rezidivrisiko spricht man bei einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem T1c oder T2-Stadium, ebenso wie einem Gleason-Score von 6. Ein mittleres Risiko wird einem Tumor mit einem PSA-Wert zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml, einem T2b-Stadium oder einem Gleason-Score von 7 attestiert. Von einem Hochrisikotumor bei lokalisiertem Prostatakarzinom wird ab einem PSA-Wert über 20 ng/ml, einem T2c-Stadium oder einem Gleason-Score über 8 gesprochen [7, 8]. Anhand dieser Klassifikation ergibt sich das zu wählende therapeutische Verfahren.

### **2.4. Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms**

Bei einem organbegrenzten Prostatakarzinom stehen dem Patienten verschiedene Möglichkeiten der Therapien gegenüber. Neben der RPE und der lokalen Radiatio steht ebenfalls die sogenannte „active surveillance“ zur Verfügung. Bei dieser handelt es sich um eine intensivierete Überwachung des Patienten, bei welcher in regelmäßigen Abständen PSA-Werte bestimmt und die Prostata auf Pathologien abgetastet wird. Das Ziel dabei ist es, bei einer Tumorprogression rasch kurativ tätig zu werden. Gleichzeitig kann eine nebenwirkungsreiche kurative Therapie aufgeschoben oder vermieden werden, wenn es sich um ein klinisch nicht signifikantes Karzinom handelt [A].

### **2.4.1. Radikale Prostatektomie**

Die Radikale Prostatektomie gilt als Goldstandard der kurativen Therapie. Sie wird als primäre Therapie bei allen Risikogruppen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms eingesetzt [A]. Bei einem PSA-Wert unter 50 ng/ml, einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren und klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom kann durch die RPE ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber dem „watchful waiting“ geschaffen werden [8, 9]. Darüber hinaus scheint die RPE insbesondere bei mittlerem bis hohem klinischem Risiko onkologische Vorteile gegenüber der perkutanen Radiatio zu haben [10].

Als eine mögliche Operationstechnik gilt die weltweit am häufigsten verwendete offenchirurgisch retropubische Prostatektomie. Neben der möglichst kompletten Entfernung der Prostata gehören zu den Zielen der RPE ein tumorfreier Schnitttrand, der Erhalt der Harnkontinenz und die Vermeidung einer Erektile Dysfunktion [11]. Letztere wurde in den vergangenen Jahren durch das technisch aufwendige Operationsverfahren der robotisch-assistierten laparoskopischen RPE versucht zu minimieren.

Durch die robotisch-assistierte Operationsmethode wird gegenüber der konventionellen laparoskopischen Operationsmethode (transperitoneal oder extraperitoneal) eine Verbesserung des funktionellen Ergebnisses erzielt [12, 13].

Zu den Komplikationen, welche am häufigsten postoperativ nach einer radikalen Prostatektomie auftreten, gehören die Harninkontinenz und die Impotenz, Blutungen sowie Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienz, Rektumverletzungen und das Auftreten einer Leistenhernie [14-16].

Eine pelvine Lymphadenektomie kann je nach klinischem Fall während einer RPE durchgeführt werden. Neben der Verringerung des Risikos der Lymphknotenmetastasierung hat die Lymphadenektomie auch diagnostischen Charakter. Ob ein Vorteil im Gesamtüberleben der Patienten dadurch und durch die gewählten Grenzen der Lymphadenektomie erreicht werden kann, ist umstritten und weiterhin Ziel der Untersuchung zahlreicher Studien [A].

### **2.4.2. Perkutane Strahlentherapie**

Die externe Strahlentherapie ist bei lokal begrenztem Prostatakarzinom eine primäre Therapieoption aller Risikogruppen [A]. Patienten sollten eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren aufweisen. Um ein möglichst gutes onkologisches Ergebnis zu erzielen sollte mit einer Strahlendosis zwischen 74-80 Gy bestrahlt werden [17].

Bei gut differenzierten Tumoren kann die Bestrahlungstherapie gleichwertige onkologische Ergebnisse wie die radikale Prostatektomie liefern, wohingegen bei schlecht differenzierten Tumoren die chirurgische Vorgehensweise bevorzugt werden sollte [18, 19].

Eine neoadjuvante und/oder adjuvante Hormontherapie ist je nach Stadieneinteilung des Tumors während der Bestrahlung als zusätzliche Behandlungsmethode essentiell. Bisherige Studien weisen darauf hin, dass insbesondere Patienten mit einem Hoch-Risikoprofil nach D'Amico hiervon profitieren. Die Dauer der Hormontherapie richtet sich nach dem persönlichen Risikoprofil des Patienten und beträgt in der Regel zwischen 6-24 Monaten [A].

### **2.4.3. Brachytherapie**

Als mögliche Alternative zur Strahlentherapie ist die permanente Brachytherapie zu nennen. Bei dieser wird eine Strahlenquelle in Form von radioaktiven „Seeds“, wie den 145-Gy-Iod-Seeds, meist perineal in das Prostatagewebe eingebracht. Diese Prozedur bietet die Möglichkeit unter Schonung vitaler Strukturen hohe Strahlendosen einzubringen und das Tumorgewebe zu zerstören [A].

## **2.5. Adjuvante Therapiemaßnahmen**

Falls Lymphknoten befallen sind (N1) oder ein positiver Schnittrand vorherrscht (R1), können adjuvante Therapiemaßnahmen notwendig werden. Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist die adjuvante, permanente Androgendeprivationstherapie der Goldstandard [A]. Alternativ kann jedoch individualisiert mit dem Patienten ein intermittierender Therapieansatz in Abhängigkeit des Verlaufes des PSA-Wertes gewählt werden.

Eine adjuvante Radiatio kann nach nicht vollständiger Entfernung der Prostata erwogen werden, da viele dieser Patienten zu einem raschen PSA-Progress oder fehlendem Abfall des PSA-Wertes in den Nullbereich neigen. Laut aktueller S3-Leitlinie sollte bei einem pT3 R1 N0-Stadium adjuvant bestrahlt werden, wohingegen bei dem Stadium pT2 R1 N0 erst der PSA-Verlauf alternativ abgewartet werden kann. Wie groß die Bedeutung einer generellen, sofortigen adjuvanten Strahlentherapie nach RPE ist, ist wissenschaftlich noch nicht geklärt.

Thompson et al. [20] konnten hierzu in einer Studie bei extraprostatisch wachsenden Tumoren (T3 N0 M0) eine signifikante Verbesserung des metastasenfrien Überlebens und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten nachweisen. Zudem zeigen bisherige Studien, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei Patienten mit einem hoch aggressiven Prostatakarzinom einen positiven Einfluss auf das onkologische Ergebnis haben kann [21]. Demgegenüber stehen eine erhöhte Nebenwirkungsrate und mögliche Übertherapien der Patienten.

## 2.6. Biochemisches Rezidiv nach Radikaler Prostatektomie

Die Bestimmung des PSA-Wertes zur Nachsorge ist für asymptomatische Patienten nach initial kurativ beabsichtigter Therapie vorgesehen [D]. Die Diagnose des Rezidivs wird vor allem biochemisch gestellt. Ein biochemisches Rezidiv nach RPE ist durch einen zweimaligen Anstieg des PSA-Wertes über 0,2 ng/ml definiert [A]. Fernmetastasen oder ein Lokalrezidiv können hierfür ursächlich sein.

Wichtig ist zu unterscheiden, ob die Ursache des biochemischen Rezidivs lokaler oder systemischer Genese ist. Laut Heidenreich et al. [22] sprechen Faktoren wie eine Gleason-Summe unter 8, postoperatives Nadir unter der Nachweisgrenze und eine PSA-Verdopplungszeit von mehr als 10 Monaten für ein Lokalrezidiv und gegen Fernmetastasen. Sofern eine lokale Rezidivtherapie in Frage kommt, ist diese Erkenntnis von Bedeutung.

## 2.7. PSMA-PET/CT

Als elementarer Bestandteil heutiger onkologischer Diagnostik gilt die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit der Computertomographie (CT). Hierbei wird die strukturelle (CT) und funktionell-metabolische Bildgebung (PET) miteinander kombiniert. Das PET arbeitet mit leicht radioaktiv markierten Substanzen, den sogenannten „Tracern“.

Als neuartige Diagnostik gilt die sogenannte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Das PSMA („Prostata-spezifisches-Membran-Antigen“) fungiert als Eiweißmolekül, welches auf der Oberfläche von Prostatakarzinom-Zellen stark vermehrt exprimiert wird. Das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA wird als „Spürsubstanz“ verwendet, welche selektiv an das PSMA-Molekül binden und dadurch hochempfindlich den Nachweis von Prostatakarzinom-Gewebe erlauben soll [C]. Insbesondere in der Rezidivdiagnostik [23] und bei unklarem PSA-Anstieg nach Operationen oder Bestrahlung kann dieses Verfahren sinnvoll sein [C]. Die Diagnostik besitzt hohe Erkennungsraten bei Prostatakrebs im Spätstadium und bei der Charakterisierung von Metastasen [24].

Es wurden mehrere Studien zum Einsatz des PSMA-PET/CTs zur Rezidivdiagnostik veröffentlicht. Herlemann et al. [25] verglichen die neuartige Methode mit der CT als Vergleichsdiagnostik, wobei die postoperative histologische Bestätigung der zuvor identifizierten Lymphknoten herangezogen wurde. Es konnte eine 18% höhere Sensitivität unter Einsatz des PSMA-PET im Vergleich zur CT festgestellt werden [25].

Ebenso wurden PET-Tracer vergleichende Studien veröffentlicht. Pfister et al. [23] überprüften mittels Pathohistologie die positive Vorhersagegenauigkeit verschiedener Tracer und kamen zu dem Ergebnis, dass diese beim  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET um 16% höher lag als jene beim Fluorethylcholin-PET. Darüberhinaus wird dem PSMA-spezifischen Tracer ein günstigeres Sensitivitäts- und Spezifitätsprofil als dem auf Cholinbasis basierenden Tracer zugeschrieben [24].



Eine weitere retrospektive Studie untersuchte zwar nicht die postoperative Pathohistologie, konnte jedoch eine signifikant höhere Anzahl von Läsionen beim <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET im Vergleich zum PET auf Cholinbasis nachweisen [26].

Neben der Verwendung in der Rezidivdiagnostik konnten Maurer et al. [27] in einer retrospektiven Auswertung ebenfalls einen Nutzen beim präoperativen Lymphknoten-Staging nachweisen. Hier erwies sich die Methode bei Prostatakrebs mit mittlerem bis hohem Risikoprofil als überlegen gegenüber der Standard-Diagnostik. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen van Leeuwen et al. [28], indem sie eine hohe Spezifität und moderate Sensitivität bei der Lymphknoten Detektion vor einer RPE nachwiesen.

Budäus et al. fanden zudem 2005 in einer Studie heraus, dass die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen vor einer RPE wesentlich mit der Größe der Lymphknotenmetastasen zusammenhing [29].

Den diagnostischen Wert und den Einfluss verschiedener potenzieller interaktiver Variablen im Hinblick auf die Tumordetektion eines rezidivierenden Prostatakarzinoms erforschten Afshar-Oromieh et al. [30] in einer retrospektiven Analyse an einer Kohorte von 319 Patienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei einer hohen Anzahl an Patienten ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden kann. Bei 82,8% der Patienten konnte mindestens eine Läsion eines Karzinoms entdeckt werden. Als Einfluss potenziell interaktiver Variablen wurde eine positive Korrelation des PSA-Wertes und einer ADT-Therapie im Hinblick auf eine mögliche Tumordetektion ausfindig gemacht [30]. Für den Gleason-Score und die PSA-Verdopplungszeit konnte keine Assoziation gefunden werden. Als weiterer möglicher Einflussfaktor wurde der SUVmax-Wert betrachtet. Dieser steht für „maximum standardized uptake value“ und ist ein Maß für die Anreicherungsmenge des Tracers in dem Tumorgewebe während der Diagnostik [30].

## **2.8. Lokale Therapien bei solitären Metastasen bei hormonnaivem PCa-Rezidiv**

Neben dem empfohlenen Start einer Hormontherapie bei Vorliegen von Symptomen, Metastasen oder einer schnellen PSA-Verdopplungszeit (unter 3-6 Monaten) [31] bei einem PSA-Rezidiv stehen Optionen zur lokalen Rezidivtherapie im Sinne einer Salvage Radiatio oder Salvage Lymphadenektomie zur Verfügung. In diesem Falle stellt das PSMA-PET/CT eine gute Möglichkeit zur Diagnostik der solitären Metastasen dar [30]

### 2.8.1. Salvage Radiatio

Nach Radikaler Prostatatektomie und PSA-Progress kann eine perkutane Salvagestrahlentherapie angeboten werden. Sie stellt die mit Abstand häufigste Form lokaler Rezidivtherapie dar, sollte möglichst frühzeitig bei einem PSA-Wert  $< 0,5-1$  ng/ml begonnen werden und mit einer Dosis zwischen 66 und 70 Gy erfolgen [32]. Bei einem pN0-Stadium sollte von einer zusätzlichen Bestrahlung der Lymphbahnen abgesehen werden [A].

Vor der Strahlentherapie sollten Fernmetastasen konsequent ausgeschlossen werden.

Inwiefern eine zusätzliche adjuvante Androgendeprivationstherapie das onkologische Ergebnis beeinflusst, haben Carrie et al. [33] in einer randomisierten Studie untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Salvage Radiotherapie in Kombination mit einer kurzzeitigen ADT signifikant das Risiko eines biochemischen Rezidivs oder einer Tumorprogression senken kann im Gegensatz zu einer alleinigen Salvage Radiotherapie [33].

Gandaglia et al. [34] untersuchten dies ebenfalls in einer großangelegten multi-institutionellen Studie mit 525 Patienten, welche alle eine (early-)Salvage Radiotherapie erhielten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die pathologischen Charakteristika des Tumors in die Entscheidung miteinbezogen werden sollten. Ausschließlich Patienten mit einem hochaggressiven Tumor schienen langfristig von einer gleichzeitigen ADT zu profitieren. Anzunehmen ist, dass Prognosefaktoren wie der Gleason-Score, das T- und R-Stadium ebenfalls einen Einfluss auf das krebsspezifische Überleben nach einer Salvage Radiotherapie nehmen [35].

Faktoren mit vermeintlich positiver Assoziation mit dem Therapieansprechen nach Salvage-Strahlentherapie sind die R1-Resektion, ein Gleason-Score  $< 8$  und eine PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie von über 12 Monaten [36-38]. Da die Salvage-Strahlentherapie eine invasive Therapieoption darstellt, kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Jerezek et al. [39] veröffentlichten 2009 eine Studie, in welchem akute und späte Toxizitäten an 173 Patienten aufgelistet wurden. Am Häufigsten kam es zu akuten gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades [39]. Die Salvage-Strahlentherapie stellt die derzeit einzig kurativ intendierte Therapieoption bei PSA-Progress nach RPE dar. Laut S3-Leitlinie soll die Wahl zu dieser lokalen Therapie in gründlicher Abwägung des Nutzens gegenüber den unerwünschten Nebenwirkungen getroffen werden [A].

### **2.8.2. Salvage Lymphadenektomie**

Die Salvage Lymphadenektomie stellt eine mögliche Therapieoption bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen nach lokaler kurativer Therapie dar. Diese zielgerichtete Therapie des oligometastasierten Karzinoms ist ein relativ neues Konzept und versucht, neben einer Reduzierung der Tumorlast, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, das Progressionsrisiko zu reduzieren und systemische Folgetherapien zu verzögern oder gegebenenfalls sogar zu vermeiden [40]. Aufgrund der Entwicklung neuester Technologien wie dem <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT zur Rezidivdiagnostik ist es möglich geworden lokale Metastasen früh zu identifizieren und genau zu lokalisieren [41]. Inwiefern die Operationsmethode allgemein auf Patienten mit solitären Metastasen angewandt werden kann, ist aktuell umstritten. Einzelne Studien analysierten das onkologische Ergebnis der Methode und kamen zu dem Entschluss, dass vor allem selektierte Patientengruppen von der Operation profitieren würden [42].

Wie jede operative Behandlungsmethode kann es auch bei der sLND zu intra- und postoperativen Komplikationen kommen. Als Beispiele wären die Entstehung einer Lymphozele und die Möglichkeit der Entzündung dieser zu nennen. Es kann zu einem Platzbauch, der Verletzung von Nerven und Gefäßen, Wundheilungsstörungen und sekundären Narbenhernien kommen. Dennoch scheint die sLND eine Therapie mit geringer Morbidität zu sein. Die meisten Komplikationen bedürfen keiner Reintervention [41].

Die Durchführung der sLND erfolgt meist bilateral, auch wenn zuvor bei einem PSMA-PET/CT ein einseitiger Befall festgestellt wurde [43]. Bei Patienten mit klinisch lokalisierten pelvinen Lymphknoten sollten neben der Entfernung der obturatorischen auch die internalen und externalen Iliakallymphknoten bis hin zur aortalen Bifurkation inkludiert sein. Darüber hinaus verdichtet sich die Annahme, dass diese Patienten von einer Dissektion präsakraler Lymphknoten profitieren [44]. Eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung hingegen scheint mit einer generell schlechteren Prognose vergesellschaftet zu sein [45].

Ein relativ neuer, vielversprechender Ansatz stellt die „radioguided surgery“ dar. Dieser soll das intraoperative Auffinden der Lymphknotenmetastasen erleichtern [43]. Knipper et al. [46] untersuchten in ihrer Studie von 2019 inwiefern sich die RGS gegenüber der konventionellen sLND im Hinblick auf das Outcome unterschied. 42 Patienten wurden prospektiv analysiert, welche zwischen 2015 und 2018 eine sLND erhalten hatten. 29 Patienten wurden konventionell operiert, während 12 Patienten eine RGS erhielten. Der pathohistologische Befund ergab, dass bei 9 Patienten (31%), welche mit konventioneller Methode operiert wurden letztlich keine Metastasen festgestellt werden konnten. Bei der RGS hingegen konnten alle davor in der Bildgebung sichtbaren Läsionen entfernt werden. Ein PSA-Rückgang im Allgemeinen konnte bei 50% der mit konventioneller Methode operierten Patienten erreicht werden. Bei der Gruppe, welche mit der „radioguided surgery“-Methode operiert wurden,

waren es hingegen 100%. Es wird von vielversprechenden Ergebnissen der neuartigen Methode gesprochen, jedoch ebenfalls auf Langzeitstudien verwiesen, welche es abzuwarten gilt [46].

Diese und weitere Studien konterkarieren eine Problematik, mit welcher sich auch diese Dissertation in großem Maße beschäftigt: Die Inkongruenz zwischen den in der Bildgebung als positiv diagnostizierten Lymphknoten und den tatsächlich in der Pathohistologie als metastatische Läsionen klassifizierten Lymphknoten. Es scheint, dass durch die Operation nicht alle solitären Metastasen entfernt werden können.

Sivaraman et al. [47] stellten eine geringe Übereinstimmung zwischen den bildgebenden Befunden und den pathologischen Berichten sowohl hinsichtlich Anzahl (58,3%) als auch der Lokalisation (83%) positiver Lymphknoten dar. Mandel P, et al. [48] schlussfolgerten, dass bei lediglich 26,6% der vorher als positiv beschriebenen Lymphknoten in der Bildgebung auch letztlich histologisch verifizierte Metastasen festgestellt werden konnten. Bravi, C.A., et al. [49] verweisen in ihrer Veröffentlichung auf 21% der Patienten, bei welchen sich nach sLND kein histologisch verifizierter Lymphknoten befand.

Vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf das Outcome der Therapie lieferte zum einen die Studie von Zattoni et al. [50]. Zwischen 2009 und 2015 unterzogen sich 117 Patienten mit biochemischen Rezidiv nach RPE einer sLND, nachdem eine Bildgebung mit einer <sup>11</sup>C-Cholin-PET-CT erfolgte. Bei 79,5% der Patienten konnte ein Rückgang des PSA-Wertes unter 0,2 ng/ml nach der Operation festgestellt werden. 31% der Patienten zeigten nach 5 Jahren kein biochemisches Rezidiv. Suardi et al. [44] werteten die Daten von 59 Patienten aus, welche sich zwischen 2002 und 2008 einer sLND unterzogen. Nach einem Follow-up von im Median 81 Monaten kam es bei 60% der Patienten zu einem biochemischen Ansprechen. Dieses wurde als Abfall des postoperativen PSA-Werts unter 0,2 ng/ml innerhalb von 40 Tagen nach erfolgter Operation klassifiziert. Des Weiteren kam es bei circa 40% der Patienten innerhalb der nächsten 8 Jahren zu keinem erneuten klinischen Rezidiv [44].

Ein weiterer Aspekt, welcher den potenziellen Vorteil der sLND als weitere Behandlungsmethode hervorhebt, ist das Aufschieben einer anstehenden Hormontherapie. Hier wurden vielversprechende Ergebnisse von Sivaraman et al. [47] veröffentlicht. Unter 48 Patienten, welche sich einer sLND unterzogen, wiesen circa 15% nach 3 Jahren einen nicht messbaren PSA-Wert auf und benötigten keine weitergehende systemische Therapie.

Mehrere Studien weisen jedoch auf eine unzureichende kurative Behandlung des Tumors mithilfe der sLND hin. Pisano et al. [41] verglichen 2019 die Ergebnisse mehrerer Studien miteinander und konnten auf Daten aus über 5-jähriger Nachsorge zurückgreifen.

Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei lediglich 26% bis 34% der Patienten kein klinisches Rezidiv im Verlauf nach der Operation auftrat. Bravi, C.A., et al. [49] kamen zu einem ähnlichen

Resultat. Etwa 2 von 3 Patienten erlitten im Verlauf nach einer sLND ein klinisches Rezidiv und ein Drittel aller Patienten verstarben nach 10 Jahren am Prostatakarzinom [49]. Die großangelegte multi-institutionelle Studie von Bravi, C.A., et al. [49] liefert zudem weitere Langzeitergebnisse der sLND. Im Zeitraum von 2002 und 2011 wurden bei 189 Patienten eine sLND durchgeführt. Langfristig erlitten 110 Patienten ein klinisches- und 163 Patienten ein biochemisches Rezidiv. 145 Patienten erhielten im Durchschnitt nach 41 Monaten eine ADT. Bei einem Follow-up von 87 Monaten im Median starben 48 Patienten, 45 davon an den Folgen des Prostatakarzinoms.

Bravi, C.A., et al. [49] kommen zu dem Ergebnis, dass von einer alleinigen metastasengerichteten Therapie abgesehen werden sollte. Die Patienten sollten stattdessen bereits zum Zeitpunkt der sLND als Hochrisikopatienten eingestuft werden, welche von einem multimodalen Therapieansatz wie der zusätzlichen ADT stärker profitieren würden. Sie schlussfolgern, dass eine sorgfältige und genaue Patientenidentifikation für die alleinige sLND grundlegend sei [49].

Fossati et al. [51] untersuchten 654 Patienten, welche sich einer sLND unterzogen. Diese großangelegte Studie von 2019 ist die bis dato Größte, welche sich mit dem Thema beschäftigt hat. 25% der Patienten entwickelten innerhalb eines Jahres ein klinisches Rezidiv, mit welchem auch eine Erhöhung der krebsspezifischen Mortalität einherging. Signifikante Prädiktoren für ein früheres klinisches Rezidiv nach sLND wurden gefunden und in einem Risiko-Kalkulator zusammengetragen [51]. Bei dieser multivariablen Analyse wurden folgende signifikante Prädiktoren ausfindig gemacht: Ein Gleason-Grade von 5, die Zeit zwischen RPE und PSA-Anstieg, die Verabreichung einer Hormontherapie bei PSA-Anstieg nach RPE, eine retroperitoneale Anreicherung und das Auftreten von mehr als 3 positiven Lymphknoten im PET/CT und die Höhe des PSA-Wertes bei der sLND. Der Kalkulator soll der Identifizierung der Patienten dienen, welche am meisten von einer sLND profitieren würden.

Eine Studie von Horn et al. [52] untersuchte die Ergebnisse nach „radioguided surgery“ hinsichtlich des onkologischen Langzeit-Outcomes. Mögliche prognostische präoperative Faktoren waren neben einem möglichst niedrigen PSA-Wert, das Fehlen einer vorherige ADT und möglichst singuläre Läsionen in der Bildgebung [52].

Alles in Allem kann eine respektable biochemische Ansprechrate bei ausreichend selektieren Patienten nach einer Salvage Lymphadenektomie erwartet werden. Prospektive Studien scheinen jedoch weiterhin nötig, um den Stellenwert der Operation in Zukunft besser definieren zu können [43]. Die Bedeutung einer genauen, selektiven Patientenauswahl scheint eines der Hauptanliegen zukünftiger Studien zum Thema sLND darzustellen.

## 2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Behandlung des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach invasiver primärer Therapie stellt die Urologen weiterhin vor eine große Herausforderung. So ist in der aktuellen S3-Leitlinie durch die Leitliniengruppe nicht nur vorrangig von Forschungsbedarf hinsichtlich Diagnostik und Therapie bei einem Prostatakarzinom-Rezidiv die Rede, es wird ebenfalls explizit Forschung bei der „Therapie der regionalen Lymphknotenprogression“ gefordert [A]. Die herkömmliche Behandlung von Lokalrezidiven mittels Bestrahlung und die Einleitung einer ADT bei systemischem Rezidiv stellte bis vor kurzem den Goldstandard dar. Mithilfe modernster Diagnostik ist es nun möglich geworden auch kleine lokale Lymphknotenmetastasen sicher zu erkennen und diese in einer meist 1-2 stündigen Operation entfernen zu können. Man spricht von einer zielgerichteten Therapie des lokal oligometastasierten Tumors.

Die Salvage Lymphadenektomie stellt hier eine vielversprechende Therapieoption dar. Durch sie wird beabsichtigt, das rezidivfreie Überleben der Patienten zu verlängern und eine notwendige Androgendeprivationstherapie hinauszuzögern [53].

Studien wie von Fossati et al. [51] stellen einen von vielen Versuchen dar, eine optimale präoperative Patientenselektion zu erreichen. Eine genaue Standardisierung der Patientenauswahl ist jedoch nicht abschließend geklärt. Die sLND bleibt weiterhin eine sehr selektiv anzuwendende Therapiemöglichkeit, welche in weiteren Studien bezüglich gezielter Auswahl und individualisiertem Behandlungsansatz untersucht werden sollte [41]. Denn oftmals findet sich bei Patienten kein histologischer Nachweis der in der Bildgebung zuvor beschriebenen Metastasen [46-49]. Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich folglich die Frage der Sinnhaftigkeit einer sLND, sodass sich diese Dissertationsarbeit zum Ziel setzt, klinische Faktoren ausfindig zu machen, welche gegebenenfalls einen Einfluss auf das spätere histologische Outcome der Operation haben.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Von November 2019 bis August 2020 wurden die Daten von 101 Patienten, welche zuvor eine Salvage Lymphadenektomie an der Uniklinik Köln in dem Zeitraum von April 2016 bis August 2020 erhalten haben, ausgewertet. Alle notwendigen Daten wurden mithilfe der elektronischen Patientenakte erhoben. Es wurde beabsichtigt mögliche prädiktive Faktoren zu finden und einen Bezug zum histologischen Outcome der Operation herzustellen.

#### **3.2. Patientenkollektiv**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde ein Kollektiv von 101 männlichen Patienten untersucht, welche eine Salvage Lymphadenektomie erhalten haben.

Alle Patienten wurden in dem Zeitraum von April 2016 bis August 2020 an der Uniklinik Köln (Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Heidenreich) operiert. Das Alter der Patienten lag bei Operation zwischen 49 und 84 Jahren. Das Medianalter lag bei 68 Jahren.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche als Primärtherapie keine Radikale Prostatektomie erhalten haben oder bei welchen bereits in einem anderen Krankenhaus eine Salvage Lymphadenektomie erfolgte. Es lagen Follow-up Daten für 87 der 101 Patienten vor. Die Follow-up Zeit lag im Median bei 27 Monaten.

#### **3.3. Datenerfassung und Materialien**

Die Daten wurden retrospektiv mithilfe des Softwaresystems ORBIS® aus der elektronischen Patientenakte erhoben.

Alle generierten Daten wurden in einer EXCEL®-Tabelle aufgelistet und mit einer anonymisierten Patienten-ID versehen. Als Statistikprogramm wurde die Version 27.0 von IBM-SPSS® verwendet.

### **3.4. Klinische Daten und deren Einteilung in dieser Arbeit**

Die Daten des kompletten urologischen Krankheitsverlaufes der Patienten nach radikaler Prostatektomie fanden für die Dissertationsarbeit Verwendung, inklusive der im Verlauf gemessenen PSA-Werte und adjuvanten Therapiemaßnahmen.

Das Patientenkollektiv wurde schließlich in zwei Hauptpatientengruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte anhand der Pathohistologie der sLND. Bei 65 Patienten wurden histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen festgestellt. 36 Patienten wiesen eine negative Pathologie auf. Anschließend wurden mögliche prädiktive Faktoren anhand der Patientenvorgeschichte ausfindig gemacht und den zwei Hauptgruppen (Positive Pathologie/Negative Pathologie) zugeteilt.

#### **3.4.1. TNM-Stadium**

Das histopathologische Ergebnis der RPE wurde untersucht und die Patienten bezüglich des TN-Stadiums eingeteilt. In den Tabellen 1 bis 3 ist die TNM-Klassifikation der UICC aus dem Jahre 2017 abgebildet.



**Tabelle 1: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 - T-Stadium (T)**

**T – Primärtumor**

<b>TX</b>	Nicht zu beurteilen
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Klinisch nicht erkennbar (weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar)
<b>T1a</b>	Inzidenteller Tumor; in 5% des Gewebes oder weniger
<b>T1b</b>	Inzidenteller Tumor; in mehr als 5% des Gewebes
<b>T1c</b>	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie
<b>T2</b>	Tumor auf die Prostata beschränkt (tastbar)
<b>T2a</b>	Befall von weniger als 50% eines Seitenlappens
<b>T2b</b>	Befall von mehr als 50% eines Seitenlappens
<b>T2c</b>	Tumor erfasst beide Seitenlappen
<b>T3</b>	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
<b>T3a</b>	Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel oder mikroskopische Infiltration des Harnblasenhalses
<b>T3b</b>	Samenblaseninfiltration
<b>T4</b>	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarorgane: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 - N-Stadium (N)**

**N – Regionäre Lymphknoten**

<b>NX</b>	Nicht zu beurteilen
<b>N0</b>	Kein Anhalt für regionäre Lymphknoten Metastasen
<b>N1</b>	Regionärer Lymphknotenbefall

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 - M-Stadium (M)**

<b>M - Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Vorliegen von Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen
<b>M1b</b>	Knochenmetastasen
<b>M1c</b>	Weitere Fernmetastasen

Gemäß dieser Klassifikation wurde das Patientenkollektiv in jeweils zwei Untergruppen unterteilt:

- Entsprechend des T-Stadiums:
  - $\leq$  pT2
  - $\geq$  pT3
- Entsprechend des N-Stadiums:
  - pN0 (Keine Lymphknotenmetastasen gefunden)
  - pN1 (Regionärer Lymphknotenbefall)

Ferner ging die Anzahl der entfernten Lymphknoten während der pelvinen Lymphadenektomie in die Studie mit ein.

### 3.4.2. Gleason-Score

Der Gleason-Score wurde zur histologischen Beurteilung der Malignität des Prostatakarzinoms verwendet.

Die Einteilung des Kollektivs erfolgte in zwei Untergruppen entsprechend der Höhe des pathologischen Gleason-Scores:

- Gleason-Score 6-7
- Gleason-Score 8-10

### 3.4.3. Resektionsstatus

Der Resektionsstatus gibt an, ob die Prostata während der RPE im Gesunden entfernt wurde, oder ob eine unvollständige Tumorentfernung erfolgte.

Die Einteilung des Kollektivs erfolgte in zwei Untergruppen:

- R0: vollständige Tumorentfernung
- R1: unvollständige Tumorentfernung

#### **3.4.4. Zeitlicher Krankheitsverlauf**

In Bezug zur RPE wurden folgende zeitliche Daten erhoben und jeweils die Mediane und das 25. und 75. Perzentil dieser berechnet: Das Alter des Patienten bei RPE in Jahren (y); Die Zeit von der RPE bis zur sLND in Jahren (y); die Zeit von der RPE bis zum Auftreten des BCR in Monaten (m).

Bezüglich der sLND wurden folgende zeitliche Daten erhoben und jeweils die Mediane und das 25. und 75. Perzentil dieser berechnet: Das Alter des Patienten bei sLND in Jahren (y); Die Operationszeit in Minuten (min); die Zeit von der sLND bis zum letzten Follow-up in Monaten (m); die Zeit von der sLND bis zum Nachweis eines klinischen Rezidivs in Monaten (m).

#### **3.4.5. Adjuvante Therapiemaßnahmen nach RPE**

Nach der RPE können adjuvante Therapiemaßnahmen notwendig werden, wenn ein hohes Tumorstadium vorliegt, der Krebs nicht vollständig entfernt werden konnte, Lymphknoten befallen sind oder es im Verlauf zu einem Rezidiv kommt.

Folgende Daten wurden erhoben: Die Summe aller Patienten, welche eine Radiatio erhalten hat; die Summe aller Patienten, welche eine ADT alleine, eine ADT kombiniert mit einer Radiatio oder keine der beschriebenen Therapien erhalten hat.

#### **3.4.6. Klinisches Rezidiv**

Es wurde untersucht, ob es zu einem klinischen Rezidiv nach sLND kam und an welchem Ort dieses Rezidiv (systemisch/nicht-systemisch) auftrat. Die Lokalisation wurde anhand der Mehrnuklidanreicherung im PSMA-PET/CT bestimmt. Als nicht-systemisch wurden Anreicherungen der Prostataloge, der pelvinen oder der retroperitonealen Lymphknoten eingestuft. Als systemisch galten Anreicherungen des Knochens oder aller weiterer Körperstellen.

### **3.4.7. Therapiemaßnahmen nach sLND**

Nach einer sLND können weitere Therapiemaßnahmen im Verlauf notwendig werden.

Folgende Daten wurden erhoben: Die Summe aller Patienten, welche generell Therapiemaßnahmen nach der sLND erhielt; die Summe aller Patienten, welche eine ADT, eine Radiatio, eine Chemotherapie oder eine weitere Operationstherapie erhielt.

### **3.4.8. PSA und BCR**

Wie in der Einleitung erwähnt wird der PSA-Wert als Prognoseparameter bei nachgewiesenem Prostatakarzinom vor Therapie und nach kurativer Primärtherapie als Verlaufsparemeter eingesetzt. Ein biochemisches Rezidiv nach RPE ist durch einen zweimaligen Anstieg des PSA-Wertes über 0,2 ng/ml definiert [A]. Die Diagnose des Rezidivs wird vor allem biochemisch gestellt. Berücksichtigung fanden in unserer Studie PSA-Werte, welche vor und nach erfolgter RPE, sowie vor und nach erfolgter sLND erhoben wurden. Ebenso gingen PSA-Werte des letzten Follow-ups in die Bewertung mit ein.

### **3.4.9. Operationsmethode und PSMA-PET/CT**

Neben der konventionell-offenen Operationsmethode der sLND wurde bei einem kleinen Patientenkollektiv (n=10) in dem Zeitraum von April 2016 bis Januar 2018 die „radioguided surgery“-Methode angewandt. Beide Operationsverfahren wurden hinsichtlich des pathohistologischen Ergebnisses in zwei Gruppen aufgeteilt und anschließend miteinander korreliert.

Bei allen Patienten wurde vor der sLND ein PSMA-PET/CT mit [68Ga] als Tracer angewandt. Hierbei wurden die SUVmax-Werte, die Anzahl an positiven Lokalisationen und der Durchmesser des größten Lymphknotens bestimmt und jeweils die Mediane und das 25. und 75. Perzentile berechnet.

Des Weiteren lieferte das PSMA-PET/CT Daten zur Lokalisation der Mehranreicherung. Die Lokalisationen, welche im Sinne positiver „spots“ in der Bildgebung sichtbar gemacht wurden, sind hinsichtlich ihres pathologischen Outcomes nach sLND eingeteilt worden. Es wurde zwischen iliakal/obturatorischen, retroperitonealen und prävesikal/perirektalen Lokalisationen unterschieden und diese auf eine Korrelation hin untersucht.

### **3.5. Statistik**

Zur Datenanalyse wurde die Version 27.0 des Statistikprogramms IBM-SPSS® verwendet.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mediane und Perzentilen unter Zuhilfenahme von EXCEL® verwendet. Vor jeder Korrelation wurden alle Werte auf Normalverteilung geprüft.

Zwei nominalskalierte Datenmengen wurden mittels deskriptiver Statistik mit dem Chi-Quadrat-Test korreliert und dabei Kreuztabellen erstellt. Bei der Korrelation von nominal- und ordinalskalierten Datenmengen wurden der Median- und/oder der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrische Tests bei unabhängigen Stichproben angewandt.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  (zweiseitig) wurde als signifikant für alle statistischen Tests angesehen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Allgemein

Von 101 operierten männlichen Patienten wurden bei 65 Patienten histologisch verifizierte Lymphknotenmetastasen nach der sLND gefunden. Dies entspricht einem Prozentanteil von 64%. Bei 36 Patienten wurden keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Dies entspricht einem Prozentanteil von 36%.

### 4.2. Pathologische Ergebnisse der Radikalen Prostatektomie des Patientenkollektivs

#### 4.2.1. Gleason-Score

Von den 101 männlichen Patienten, die in der Studie berücksichtigt wurden, lag bei der histopathologischen Aufarbeitung der Prostata nach der RPE bei 62 Patienten (61%) ein Gleason-Score von 6 oder 7 vor. 36 Patienten (36%) wiesen einen Gleason-Score zwischen 8 und 10 auf. Bei 3 Patienten (3%) war der Gleason-Score unbekannt.

In Anbetracht der jeweiligen Gruppe der Patienten, bei welcher zu einem späteren Zeitpunkt eine positive oder negative Pathologie nach der sLND auftrat, zeigte sich, dass von den 65 Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND, 43 (66%) einen Gleason-Score von 6 oder 7 aufwiesen. Bei 20 Patienten (31%) wurde ein Gleason-Score von 8-10 im Prostatektomie-Präparat identifiziert. Bei 2 Patienten (3%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Von den 36 Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND wiesen 19 (53%) einen Gleason-Score von 6 oder 7 auf. Bei 16 Patienten (44%) wurde ein Gleason-Score von 8-10 im Prostatektomie-Präparat identifiziert. Bei einem Patienten (3%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,169 gemessen. Dieser gilt folglich als **nicht signifikant**.

#### 4.2.2. N-Stadium

Von den 101 männlichen Patienten, die in der Studie berücksichtigt wurden, wiesen bei der histopathologischen Aufarbeitung der während der RPE entnommenen Lymphknoten 73 Patienten (72%) ein pN0-Stadium auf. Ein pN1-Stadium wurde bei 21 Patienten (21%) identifiziert. Ein unbekannter Lymphknoten-Status fand sich bei 7 Patienten (7%).

Angesichts der jeweiligen Gruppe der Patienten, bei welcher zu einem späteren Zeitpunkt eine positive oder negative Pathologie nach der sLND auftrat, wurde folgendes Ergebnis erzielt:

Von den 65 Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND wiesen 39 (60%) ein pN0-Stadium auf. Bei 20 Patienten (31%) wurde ein pN1-Stadium identifiziert. Bei 6 Patienten (9%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Von den 36 Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND wiesen 34 (94%) ein pN0-Stadium auf. Bei einem Patienten (3%) wurde ein pN1-Stadium identifiziert. Bei einem weiteren Patienten (3%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,001 gemessen. Diese gilt folglich als **signifikant**.

#### 4.2.3. R-Stadium

Bei der histopathologischen Aufarbeitung der Prostata nach der RPE lag bei 67 Patienten (66%) ein R0-Stadium vor. Ein R1-Stadium wurde bei 26 Patienten (26%) identifiziert. Ein unbekannter Resektions-Status fand sich bei 8 Patienten (8%).

In Anbetracht der jeweiligen Gruppe der Patienten, bei welchen zum späteren Zeitpunkt eine positive oder negative Pathologie nach der sLND auftraten, ergab sich folgendes Resultat:

Von den 65 Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND wiesen 42 (65%) ein R0-Stadium auf. Bei 18 Patienten (28%) wurde ein R1-Stadium identifiziert. Bei 5 Patienten (7%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Von den 36 Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND wiesen 25 (70%) ein R0-Stadium auf. Bei 8 Patienten (22%) wurde ein R1-Stadium identifiziert. Bei 3 weiteren Patienten (8%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,554 gemessen. Diese gilt folglich als **nicht signifikant**.

#### 4.2.4. T-Stadium

Bei der histopathologischen Aufarbeitung der Prostata nach der RPE wiesen 38 Patienten (38%) ein T2-Stadium auf. Ein T3a, T3b oder T4-Stadium wurde bei 60 Patienten (59%) identifiziert. Ein unbekannter T-Status fand sich bei 3 Patienten (3%).

Von den 65 Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND wiesen 23 (35%) ein T2-Stadium auf. Bei 40 Patienten (62%) wurde ein T3a, T3b oder T4-Stadium identifiziert. Bei 2 weiteren Patienten (3%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Von den 36 Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND wiesen 15 (42%) ein T2-Stadium auf. Bei 20 Patienten (56%) wurde ein T3a, T3b oder T4-Stadium identifiziert. Bei einem Patienten (2%) fehlten Informationen diesbezüglich.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,536 gemessen. Diese gilt folglich als **nicht signifikant**.

#### 4.2.5. Anzahl entfernter Lymphknoten während der pelvinen LAD

Während der pelvinen Lymphadenektomie der initialen RPE wurden bei 101 Patienten insgesamt 1034 Lymphknoten entfernt. Dies entspricht einem Median von 13,00, einem 25. Perzentil von 7,00 und einem 75. Perzentil von 19,00. Bei 29 Patienten ist die Anzahl der entfernten Lymphknoten unbekannt.

Hinsichtlich der jeweiligen Gruppe der Patienten, bei welcher zu einem späteren Zeitpunkt eine positive oder negative Pathologie nach der sLND auftrat, ergab sich folgendes Resultat: Bei den 65 Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND wurden insgesamt 712 Lymphknoten entfernt. Der Median beträgt 14,00, das 25. Perzentil 9,00 und das 75. Perzentil 20,50. Bei 19 Patienten ist die Anzahl der entfernten Lymphknoten unbekannt.

Von den 36 Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND wurden insgesamt 322 Lymphknoten entfernt. Der Median beträgt 12,00, das 25. Perzentil 5,00 und das 75. Perzentil 16,00. Bei 8 Patienten ist die Anzahl der entfernten Lymphknoten unbekannt.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,176 gemessen. Diese gilt folglich als **nicht signifikant**.



**Tabelle 4: RPE-Charakteristika im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND**

Variable	Total (n = 101; 100%)	Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)	Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)	p-Wert
Gleason-Score				
Gleason 6-7	62 (61)	43 (66)	19 (53)	0,169
Gleason 8-10	36 (36)	20 (31)	16 (44)	
unbekannt	3 (3)	2 (3)	1 (3)	
N-Stadium				
pN0	73 (72)	39 (60)	34 (94)	< 0,001
pN1	21 (21)	20 (31)	1 (3)	
unbekannt	7 (7)	6 (9)	1 (3)	
R-Stadium				
R0	67 (66)	42 (65)	25 (70)	0,554
R1	26 (26)	18 (28)	8 (22)	
unbekannt	8 (8)	5 (7)	3 (8)	
T-Stadium				
≤ pT2	38 (38)	23 (35)	15 (42)	0,536
≥ pT3	60 (59)	40 (62)	20 (56)	
unbekannt	3 (3)	2 (3)	1 (2)	
sLND = Salvage Lymphadenektomie; RPE = Radikale Prostatektomie Alle Werte sind Häufigkeiten (Proportionen)				

**Tabelle 5: Die pelvine Lymphadenektomie der RPE im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND**

Variable	Total (n = 101; 100%)	Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)	Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)	p-Wert
Entfernte LK	13.00 (7.00-19.00)	14.00 (9.00-20.50)	12.00 (5.00-16.00)	0,176
unbekannt	27	19	8	
LK = Lymphknoten; RPE = Radikale Prostatektomie; sLND = Salvage Lymphadenektomie Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) und Häufigkeiten (Proportionen)				

### 4.3. Therapiemaßnahmen nach Radikaler Prostatektomie

Allgemein lässt sich sagen, dass Signifikanz im Hinblick auf das pathohistologische Ergebnis der sLND und der Androgendeprivationstherapie als Therapieform nach der RPE gezeigt werden konnte. Während 35% der Patienten mit einer positiven Pathologie nach der sLND eine ADT nach der RPE erhielten, erfolgte diese bei 14% der Patienten mit einer negativen Pathologie nach der sLND. In Bezug auf das Gesamtkollektiv erfolgte bei 30% der Patienten keine Therapiemaßnahme in dem Zeitraum von der RPE bis zur sLND, wohingegen 68% therapiert worden sind.

#### 4.3.1. Radiatio

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten unterzog sich die Mehrheit nach der RPE einer Bestrahlungstherapie. 60 Patienten (59%) erhielten eine Radiatio, wobei 38 Patienten (38%) nicht bestrahlt wurden. Bei 3 Patienten (3%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 38 Patienten (59%) eine Radiatio, 25 Patienten (38%) wurden nicht bestrahlt und bei 2 Patienten (3%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 22 Patienten (61%) eine Radiatio, 13 Patienten (36%) wurden nicht bestrahlt und bei einem Patienten (3%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,805 bestimmt. Diese gilt folglich als **nicht signifikant**.

#### 4.3.2. Androgendeprivationstherapie

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 28 Patienten (28%) in dem Zeitraum von der RPE bis zur sLND eine ADT. Bei 66 Patienten (65%) wurde keine ADT begonnen. Bei 7 Patienten (7%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 23 Patienten (35%) eine ADT, 40 Patienten (62%) erhielten keine und bei 2 Patienten (3%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 5 Patienten (14%) eine ADT, 26 Patienten (72%) erhielten keine und bei 5 Patienten (14%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,042 gemessen. Diese gilt folglich als **signifikant**.

### 4.3.3. Radiatio und Androgendeprivationstherapie

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 19 Patienten (19%) in dem Zeitraum von der RPE bis zur sLND eine ADT und eine Bestrahlungstherapie. Bei 80 Patienten (79%) wurde beides nicht kombiniert. Bei 2 Patienten (2%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 18 Patienten (28%) keine Therapie, wohingegen bei 46 Patienten (71%) eine Therapie erfolgte. Bei einem Patienten (1%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 18 Patienten (28%) keine Therapie, wohingegen bei 46 Patienten (71%) eine Therapie erfolgte. Bei einem Patienten (1%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,047 gemessen. Diese gilt folglich als **signifikant**.

**Tabelle 6: Therapiemaßnahmen nach RPE im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND**

<b>Variable</b>	<b>Total (n = 101; 100%)</b>	<b>Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)</b>	<b>Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Radiatio</b>				
Ja	60 (59)	38 (59)	22 (61)	0,805
Nein	38 (38)	25 (38)	13 (36)	
unbekannt	3 (3)	2 (3)	1 (3)	
<b>ADT</b>				
Ja	28 (28)	23 (35)	5 (14)	0,042
Nein	66 (65)	40 (62)	26 (72)	
unbekannt	7 (7)	2 (3)	5 (14)	
<b>Radiatio + ADT</b>				
Ja	19 (19)	16 (25)	3 (8)	0,047
Nein	80 (79)	48 (74)	32 (89)	
unbekannt	2 (2)	1 (1)	1 (3)	
<b>Keine Therapie</b>				
Ja	30 (30)	18 (28)	12 (33)	0,524
Nein	69 (68)	46 (71)	23 (64)	
unbekannt	2 (2)	1 (1)	1 (3)	

ADT = Androgendeprivationstherapie; sLND = Salvage Lymphadenektomie

RPE = Radikale Prostatektomie

Alle Werte sind Häufigkeiten (Proportionen)

\*Es gingen nur PSA-Werte in die Wertung ein, welche bis einschließlich 5 Monaten nach RPE gemessen wurden.

## 4.4. Zeitliche klinische Faktoren

### 4.4.1. Alter bei RPE

Das Medianalter aller Patienten des Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der RPE 62 Jahre.

Das 25. Perzentil lag bei 57 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 66 Jahren aufwies.

Das Medianalter der Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND betrug 61 Jahre.

Das 25. Perzentil lag bei 57 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 65 Jahren aufwies.

Das Medianalter der Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND betrug 65,50 Jahre.

Das 25. Perzentil lag bei 58 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 69,30 Jahren aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,128 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

### 4.4.2. Alter bei sLND

Das Medianalter aller Patienten des Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der sLND 68 Jahre.

Das 25. Perzentil lag bei 63 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 73 Jahren aufweist.

Das Medianalter der Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND betrug 67 Jahre.

Das 25. Perzentil lag bei 63 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 72 Jahren aufwies.

Das Medianalter der Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND betrug 69,50 Jahre.

Das 25. Perzentil lag bei 62 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 74,30 Jahren aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,239 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### **4.4.3. Operationszeit der sLND**

Die Operationszeit aller Patienten des Kollektivs betrug im Median 99 Minuten.

Das 25. Perzentil lag bei 86 Minuten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 124 Minuten aufwies.

Die Operationszeit der Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND betrug im Median 100 Minuten. Das 25. Perzentil lag bei 86 Minuten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 125 Minuten aufwies.

Die Operationszeit der Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND betrug im Median 98,50 Minuten. Das 25. Perzentil lag bei 85,75 Minuten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 114 Minuten aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,868 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### **4.4.4. Zeit von der RPE bis zum BCR**

Die Zeit von der RPE bis zum BCR betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 20 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 10 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 41,25 Monaten aufwies.

Die Zeit von der RPE bis zum BCR betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND im Median 20 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 10 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 48 Monaten aufwies.

Die Zeit von der RPE bis zum BCR betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND im Median 21 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 11 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 28 Monaten aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,470 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### **4.4.5. Zeit von der RPE bis zur sLND**

Die Zeit von der RPE bis zur sLND betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 4 Jahre. Das 25. Perzentil lag bei 2 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 7,50 Jahren aufwies.

Die Zeit von der RPE bis zur sLND betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND im Median 4 Jahre. Das 25. Perzentil lag bei 2 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 8 Jahren aufwies.

Die Zeit von der RPE bis zur sLND betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND im Median 6 Jahre. Das 25. Perzentil lag bei 1,50 Jahren, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 6 Jahren aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,316 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### **4.4.6. Zeit von der sLND bis zum letzten Follow-up**

Die Zeit von der sLND bis zum letzten Follow-up betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 27 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 16,50 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 37,50 Monaten aufwies.

Die Zeit von der sLND bis zum letzten Follow-up betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND im Median 28 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 15,50 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 36 Monaten aufwies.

Die Zeit von der sLND bis zum letzten Follow-up betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND im Median 24 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 18 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 47,50 Monaten aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,727 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

**Tabelle 7: Zeitliche klinische Faktoren im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND**

<b>Variable</b>	<b>Total (n = 101; 100%)</b>	<b>Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)</b>	<b>Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter bei RPE in Jahren	62.00 (57.00-66.00)	61.00 (57.00-65.00)	65.50 (58.00-69.30)	0,128
Alter bei sLND in Jahren	68.00 (63.00-73.00)	67.00 (63.00-72.00)	69.50 (62.00-74.30)	0,239
Operationszeit der sLND in Minuten	99.00 (86.00-124.00)	100.00 (86.00-125.00)	98.50 (85.75-114.00)	0,868
Zeit von RPE bis BCR in Monaten unbekannt	20.00 (10.00-41.25) 20	20.00 (10.00-48.00) 12	21.00 (11.00-28.00) 8	0,470
Zeit von RPE bis sLND in Jahren	4.00 (2.00-7.50)	4.00 (2.00-8.00)	6.00 (1.50-6.00)	0,316
Zeit von sLND bis zum letzten Follow-up in Monaten unbekannt	27.00 (16.50-37.50) 14	28.00 (15.50-36.00) 8	24.00 (18.00-47.50) 6	0,727
RPE = Radikale Prostatektomie; sLND = Salvage Lymphadenektomie; BCR = Biochemisches Rezidiv Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) und Häufigkeiten *Es gingen nur PSA-Werte in die Wertung ein, welche bis einschließlich 5 Monaten nach RPE gemessen wurden.				



## 4.5. PSA-Werte

### 4.5.1. PSA-Werte vor RPE

Der PSA-Wert vor der RPE betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 9,00 ng/ml.

Der Wert der 25. Perzentile lag bei 6,04 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 15,60 aufwies. Bei 11 Patienten war der PSA-Wert vor der RPE unbekannt.

Der PSA-Wert vor der RPE betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 9,20 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 6,60 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 16,00 ng/ml aufwies. Bei 7 Patienten war der PSA-Wert vor der RPE unbekannt.

Der PSA-Wert vor der RPE betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 8,00 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 5,18 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 12,66 ng/ml aufwies. Bei 4 Patienten war der PSA-Wert vor der RPE unbekannt.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,135 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

### 4.5.2. PSA-Werte nach RPE

Der PSA-Wert nach der RPE betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 0,090 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,03 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 0,50 ng/ml aufwies. Bei 37 Patienten war der PSA-Wert unbekannt.

Der PSA-Wert nach der RPE betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 0,095 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,02 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 0,50 ng/ml aufwies. Bei 26 Patienten war der PSA-Wert unbekannt.

Der PSA-Wert nach der RPE betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 0,085 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,03 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 0,385 ng/ml aufwies. Bei 11 Patienten war der PSA-Wert unbekannt.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,944 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### 4.5.3. PSA-Werte bei sLND

Der PSA-Wert bei der sLND betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 1,53 ng/ml.

Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,70 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2,85 ng/ml aufwies.

Der PSA-Wert bei der sLND betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 1,60 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 1,06 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 3,22 ng/ml aufwies.

Der PSA-Wert bei der sLND betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 0,95 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,60 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2,64 ng/ml aufwiesen.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,064 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### 4.5.4. Erster PSA-Wert nach sLND

Der erste PSA-Wert nach der sLND betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 0,71 ng/ml.

Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,25 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,75 ng/ml aufwies.

Der erste PSA-Wert nach der sLND betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 0,73 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,22 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,54 aufwies.

Der PSA-Wert bei der sLND betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 0,62 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,30 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2,23 ng/ml aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,865 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### 4.5.5. PSA-Wert beim letzten Follow-up

Der PSA-Wert beim letzten Follow-up betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 0,51 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,07 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,98 ng/ml aufwies. Bei 13 Patienten war der PSA-Wert unbekannt.

Der PSA-Wert beim letzten Follow-up betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 0,96 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,15 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2,21 ng/ml aufwies. Bei 8 Patienten war der PSA-Wert unbekannt.

Der PSA-Wert bei der sLND betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 0,24 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,03 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 0,83 ng/ml aufwies. Bei 5 Patienten war der PSA-Wert unbekannt. Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,041 gemessen. Diese gilt damit als **signifikant**.

#### 4.5.6. Auswirkungen einer zusätzlichen Radiotherapie nach sLND auf den PSA-Wert bei Patienten mit negativer Pathologie

Der PSA-Wert beim letzten Follow-up betrug bei den Patienten der Kohorte mit negativer Pathologie im Median 0,24 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,03 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 0,83 ng/ml aufwies. Die Daten von 6 Patienten waren unbekannt und gingen deshalb nicht in die Auswertung mit ein.

Der PSA-Wert beim letzten Follow-up betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie, welche eine Bestrahlungstherapie nach sLND erhielten im Median 0,17 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,06 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 0,57 ng/ml aufwies.

Der PSA-Wert bei der sLND betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie, welche keine Bestrahlungstherapie nach sLND erhielten im Median 0,39 ng/ml. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,03 ng/ml, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,51 ng/ml aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,497 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

**Tabelle 8: PSA-Werte in ng/ml sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND**

<b>Variable</b>	<b>Total (n = 101; 100%)</b>	<b>Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)</b>	<b>Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)</b>	<b>p-Wert</b>
PSA vor RPE, ng/ml unbekannt	9.00(6.04-15.60)  11	9.20 (6.60-16.00)  7	8.00 (5.18-12.66)  4	0,135
PSA nach RPE*, ng/ml unbekannt	0.090 (0.03-0.50)  37	0.095 (0.02-0.50)  26	0.085 (0.03-0.385)  11	0,944
PSA bei sLND, ng/ml	1.53 (0.70-2.85)	1.60 (1.06-3.22)	0.95 (0.60-2.64)	0,064
1. PSA-Wert nach sLND, ng/ml	0.71 (0.25-1.75)	0.73 (0.22-1.54)	0.62 (0.30-2.23)	0,865
PSA beim letzten Follow-up, ng/ml unbekannt	0.51 (0.07-1.98)  13	0.96 (0.15-2.21)  8	0.24 (0.03-0.83)  5	0,041
PSA = Prostataspezifisches Antigen; sLND = Salvage Lymphadenektomie; RPE = Radikale Prostatektomie Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) und Häufigkeiten *Es gingen nur PSA-Werte in die Wertung ein, welche bis einschließlich 5 Monaten nach RPE gemessen wurden.				

**Tabelle 9: Vergleich der PSA-Werte in ng/ml beim letzten Follow-up der Patienten mit negativer Pathologie in Abhängigkeit einer Radiotherapie nach sLND**

<b>Variable</b>	<b>Total (n = 36; 100%)</b>	<b>Patienten mit negativer Pathologie und Radiatio nach sLND (n = 11; 100%)</b>	<b>Patienten mit negativer Pathologie ohne Radiatio nach sLND (n = 19; 100%)</b>	<b>p-Wert</b>
PSA beim letzten Follow-up, ng/ml unbekannt	0.24 (0.03-0.83)  6	0.17 (0.06-0.57)  5	0.39 (0.03-1.51)  1	0,497
PSA = Prostataspezifisches Antigen; sLND = Salvage Lymphadenektomie Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) und Häufigkeiten				

## 4.6. Therapiemaßnahmen nach sLND

### 4.6.1. Therapiemaßnahmen allgemein

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 44 Patienten (68%) einer Therapiemaßnahme nach der sLND. 20 Patienten (20%) erhielten hingegen keine Therapie. Bei 12 Patienten (12%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 45 Patienten (70%) eine Therapiemaßnahme. 14 Patienten (22%) erhielten keine Therapie. Bei 6 Patienten (8%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 24 Patienten (68%) eine Therapiemaßnahme. 6 Patienten (16%) erhielten keine Therapie. Bei 6 Patienten (16%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,069 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

### 4.6.2. Androgendeprivationstherapie

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 44 (44%) eine Androgendeprivationstherapie nach der sLND. 42 Patienten (42%) erhielten hingegen keine ADT. Bei 15 Patienten (14%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 33 Patienten (51%) eine ADT nach der sLND. 24 Patienten (37%) erhielten keine ADT. Bei 8 Patienten (12%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 11 Patienten (31%) eine ADT nach der sLND. 18 Patienten (50%) erhielten keine ADT. Bei 7 Patienten (19%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,080 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### 4.6.3. Radiatio

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 22 (22%) eine Radiatio nach der sLND. 67 Patienten (66%) erhielten keine Bestrahlung. Bei 16 Patienten (12%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 11 Patienten (17%) eine Radiatio nach der sLND. 48 Patienten (74%) erhielten keine Bestrahlung. Bei 10 Patienten (9%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 11 Patienten (31%) eine Radiatio nach der sLND. 19 Patienten (53%) erhielten keine Bestrahlung. Bei 6 Patienten (16%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,094 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### 4.6.4. Chemotherapie

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 9 (9%) eine Chemotherapie nach der sLND. 75 Patienten (74%) erhielten keine Chemotherapie. Bei 17 Patienten (17%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 7 Patienten (11%) eine Chemotherapie nach der sLND. 48 Patienten (74%) erhielten keine Therapie. Bei 10 Patienten (15%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 2 Patienten (6%) eine Chemotherapie nach der sLND. 27 Patienten (75%) erhielten keine Therapie. Bei 7 Patienten (19%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,411 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

#### 4.6.5. Chirurgische Therapie

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten erhielten 11 (11%) eine chirurgische Therapie nach der sLND. 73 Patienten (72%) erhielten keine chirurgische Therapie. Bei 17 Patienten (17%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND erhielten 7 Patienten (11%) eine chirurgische Therapie nach der sLND. 48 Patienten (74%) erhielten keine Therapie. Bei 10 Patienten (15%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND erhielten 4 Patienten (11%) eine chirurgische Therapie nach der sLND. 25 Patienten (70%) erhielten keine Therapie. Bei 7 Patienten (19%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,890 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

**Tabelle 10: Therapiemaßnahmen nach sLND sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND**

<b>Variable</b>	<b>Total (n = 101; 100%)</b>	<b>Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)</b>	<b>Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Therapie</b>				
Ja	69 (68)	45 (70)	24 (68)	0,690
Nein	20 (20)	14 (22)	6 (16)	
unbekannt	12 (12)	6 (8)	6 (16)	
<b>ADT</b>				
Ja	44 (44)	33 (51)	11 (31)	0,080
Nein	42 (42)	24 (37)	18 (50)	
unbekannt	15 (14)	8 (12)	7 (19)	
<b>Radiatio</b>				
Ja	22 (22)	11 (17)	11 (31)	0,094
Nein	67 (66)	48 (74)	19 (53)	
unbekannt	16 (12)	10 (9)	6 (16)	
<b>Chemotherapie</b>				
Ja	9 (9)	7 (11)	2 (6)	0,411
Nein	75 (74)	48 (74)	27 (75)	
unbekannt	17 (17)	10 (15)	7 (19)	
<b>Chirurgische Therapie</b>				
Ja	11 (11)	7 (11)	4 (11)	0,890
Nein	73 (72)	48 (74)	25 (70)	
unbekannt	17 (17)	10 (15)	7 (19)	
ADT = Androgendeprivationstherapie; sLND = Salvage Lymphadenektomie				
Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) oder Häufigkeiten (Proportionen)				

## 4.7. Klinisches Rezidiv

Allgemein konnte festgestellt werden, dass ein klinisches Rezidiv nach der sLND häufiger in der Kohorte mit positiver als mit negativer Pathologie auftrat. Signifikanz im Hinblick auf die Trefferquote konnte bei Betrachtung des Ortes der klinischen Rezidivierung gezeigt werden. In der Gruppe mit positiver Pathologie kam es signifikant häufiger zu einer systemischen Metastasierung als in der Gruppe mit negativer Pathologie.

### 4.7.1. Häufigkeit klinischer Rezidivierung

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten kam es bei 62 Patienten (61%) zu einem klinischen Rezidiv nach der sLND. Bei 28 Patienten (28%) wurde kein klinisches Rezidiv im Verlauf diagnostiziert. Bei 17 Patienten (17%) konnten keine Informationen erhoben werden.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND kam es bei 43 Patienten (66%) zu einem klinischen Rezidiv nach der sLND. Bei 14 Patienten (22%) wurde kein klinisches Rezidiv im Verlauf diagnostiziert. Bei 8 Patienten (12%) konnte keine Information erhoben werden.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND kam es bei 19 Patienten (53%) zu einem klinischen Rezidiv. Bei 8 Patienten (22%) wurde kein klinisches Rezidiv im Verlauf diagnostiziert. Bei 9 Patienten (25%) konnte keine Information erhoben werden.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,622 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

### 4.7.2. Ort des klinischen Rezidivs

In dem gesamten Patientenkollektiv mit 101 männlichen Patienten trat bei 21 Patienten (34%) ein systemisches Rezidiv nach der sLND auf. Bei 41 Patienten (66%) wurde ein nicht-systemisches Rezidiv im Verlauf diagnostiziert.

In der Gruppe mit der positiven Pathologie nach der sLND wurde bei 19 Patienten (44%) ein systemisches Rezidiv nachgewiesen. Bei 24 Patienten (56%) wurde ein nicht-systemisches Rezidiv nachgewiesen.

Bei diesen 24 Patienten zeigte sich in 19 Fällen das nicht-systemische Rezidiv auf der gleichen Seite der zuvor durchgeführten sLND, wohingegen in 5 Fällen das Rezidiv auf der gegenüberliegenden Seite der sLND auftrat.

In der Gruppe mit der negativen Pathologie nach der sLND wurde bei 2 Patienten (11%) ein systemisches Rezidiv nachgewiesen. Bei 17 Patienten (89%) wurde ein nicht-systemisches Rezidiv nachgewiesen.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,010 gemessen. Diese gilt damit als **signifikant**.



#### 4.7.3. Zeit von der sLND bis zum klinischen Rezidiv

Die Zeit von der sLND bis zum klinischen Rezidiv betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 12 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 6 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 18 Monaten aufwies.

Die Zeit von der sLND bis zum klinischen Rezidiv betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach der sLND im Median 12 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 5 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 19,50 Monaten aufwies.

Die Zeit von der sLND bis zum klinischen Rezidiv betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach der sLND im Median 11 Monate. Das 25. Perzentil lag bei 7 Monaten, wohingegen das 75. Perzentil einen Wert von 17 Monaten aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,913 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

**Tabelle 11: Klinisches Rezidiv nach sLND sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND**

Variable	Total (n = 101; 100%)	Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)	Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)	p-Wert
Klinisches Rezidiv				
Ja	62 (61)	43 (66)	19 (53)	0,622
Nein	28 (28)	14 (22)	8 (22)	
unbekannt	17 (17)	8 (12)	9 (25)	
Ort des klinischen Rezidivs				0,010
Systemisch	21 (34)	19 (44)	2 (11)	
Nicht-Systemisch	41 (66)	24 (56)	17 (89)	
Zeit von sLND bis zum klinischen Rezidiv in Monaten	12.00 (6.00-18.00)	12.00 (5.00-19.50)	1.00 (7.00-17.00)	0,913
unbekannt	1	1	0	
sLND = Salvage Lymphadenektomie				
Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) oder Häufigkeiten (Proportionen)				

## 4.8. Faktoren im PSMA-PET/CT

### 4.8.1. SUVmax-Wert

Der SUVmax-Wert im PSMA-PET-CT betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 8,30. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 4,90, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 16,52 aufwies. Bei 38 Patienten war der Wert unbekannt.

Der SUVmax-Wert beim PSMA-PET-CT betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 11,50. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 4,30, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 19,40 aufwies. Bei 25 Patienten war der Wert unbekannt.

Der SUVmax-Wert beim PSMA-PET-CT betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 8,30. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 5,30, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 13,70 aufwies. Bei 13 Patienten war der Wert unbekannt.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,772 gemessen. Diese gilt damit als **nicht signifikant**.

### 4.8.2. Anzahl an positiven Lokalisationen

Die Anzahl an positiven Lokalisationen im PSMA-PET-CT betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 1. Der Wert der 25. Perzentile lag ebenfalls bei 1, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2 aufwies. Bei 3 Patienten war der Wert unbekannt.

Die Anzahl an positiven Lokalisationen im PSMA-PET-CT betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 2. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 1, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2 aufwies. Bei 3 Patienten war der Wert unbekannt.

Die Anzahl an positiven Lokalisationen im PSMA-PET-CT betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 1. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 1, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 2 aufwies.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mediantest ein p-Wert von 0,047 gemessen. Diese gilt damit als knapp **signifikant**.

### 4.8.3. Durchmesser des größten Lymphknotens

Der Durchmesser des größten Lymphknotens im PSMA-PET-CT betrug bei allen Patienten des Kollektivs im Median 1 cm. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,70 cm, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,47 cm aufwies. Bei 33 Patienten war der Wert unbekannt.

Der Durchmesser des größten Lymphknotens im PSMA-PET-CT betrug bei den Patienten mit positiver Pathologie nach sLND im Median 1 cm. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,70 cm, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,55 cm aufwies. Bei 21 Patienten war der Wert unbekannt.

Der Durchmesser des größten Lymphknotens im PSMA-PET-CT betrug bei den Patienten mit negativer Pathologie nach sLND im Median 1 cm. Der Wert der 25. Perzentile lag bei 0,75 cm, wohingegen die 75. Perzentile einen Wert von 1,30 cm aufwies. Bei 12 Patienten war der Wert unbekannt.

Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ein p-Wert von 0,909 gemessen. Diese gilt damit als knapp **nicht signifikant**.

**Tabelle 12: Faktoren im PSMA-PET/CT sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND**

Variable	Total (n = 101; 100%)	Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)	Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)	p-Wert
SUVmax unbekannt	8,30 (4.90-16.52) 38	11.50 (4.30-19.40) 25	8.30 (5.30-13.70) 13	0,772
Anzahl positiver spots unbekannt	1.00 3	2.00 (1.00-2.00) 3	1.00 (1.00-2.00) 0	0,047
Durchmesser des größten LK, cm unbekannt	1.00 (0.70-1.47) 33	1.00 (0.70-1.55) 21	1.00 (0.75-1.30) 12	0,909
SUV= Standard Uptake Value; LK = Lymphknoten; sLND = Salvage Lymphadenektomie Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) oder Häufigkeiten (Proportionen)				

#### 4.9. Lokalisationen im PSMA-PET/CT und Metastasierungsmuster

Bei dem gesamten Patientenkollektiv von 101 männlichen Patienten wurden bei 82 Patienten positive Lokalisationen in iliakalen und obturatorischen Lymphknoten im PSMA-PET-CT gefunden. Bei 54 Patienten fand sich letztendlich eine positive Pathologie nach der sLND, wohingegen bei 28 Patienten keine Lymphknotenmetastasen zu finden waren. Die Trefferquote betrug demnach 66%.

Bei dem gesamten Patientenkollektiv von 101 männlichen Patienten wurden bei 27 Patienten positive Lokalisationen in präsakralen und perirektalen Lymphknoten im PSMA-PET-CT gefunden. Bei 15 Patienten fand sich letztendlich eine positive Pathologie nach der sLND, wohingegen bei 12 Patienten keine Lymphknotenmetastasen zu finden waren. Die Trefferquote betrug demnach 56%.

Es wurde eine Korrelation zwischen beiden Lokalisationen im PSMA-PET-CT hergestellt, um herauszufinden, ob bei Patienten mit iliakalen und obturatorischen Lokalisationen vermehrt eine positive Pathologie auftrat. Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,408 gemessen. Dieser gilt damit als **nicht signifikant**.

Ebenso wurde das Metastasierungsmuster bestimmt. Bei 91% aller Patienten fand sich eine pelvine Metastasierung. 5% aller Patienten wiesen eine retroperitoneale und 4% eine gemischte Lymphknotenmetastasierung auf.

**Tabelle 13: Lokalisationen im PSMA-PET/CT sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND**

Variable	Total (n = 101)	Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)	Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)	Trefferquote (%)	p-Wert
iliakal/obturatorisch	82	54	28	66%	0,408
präsakral/perirektal	27	15	12	56%	0,408
sLND = Salvage Lymphadenektomie Alle Werte sind Häufigkeiten (Proportionen)					

#### 4.10. Operationsmethode

Von 101 männlichen Patienten, welche sich in der Uniklinik Köln einer Salvage Lymphadenektomie unterzogen, wurden 10 Patienten mit der „radioguided surgery“-Methode operiert. 91 Patienten wurden konventionell offen operiert. Von den 10 Patienten, welche mit der „radioguided surgery“-Methode operiert wurden, fand man bei 7 Patienten Lymphknotenmetastasen im Resektat, wohingegen es bei 3 Patienten zu einer negativen Pathologie kam. Von den 91 Patienten, welche mit der konventionellen Methode operiert wurden, fand man bei 58 Patienten Lymphknotenmetastasen im Resektat, wohingegen es bei 33 Patienten zu einer negativen Pathologie kam.

Es wurden nun beide Operationsmethoden miteinander korreliert, um eventuell einer Methode eine bessere Trefferquote attestieren zu können. Bei der Korrelation beider Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ein p-Wert von 0,695 gemessen. Dieser gilt damit als **nicht signifikant**.

**Tabelle 14: Operationsmethode sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND**

Variable	Total (n = 101; 100%)	Patienten mit positiver Pathologie nach sLND (n = 65; 100%)	Patienten mit negativer Pathologie nach sLND (n = 36; 100%)	p-Wert
RGS, n (%)	10 (10)	7 (10)	3 (8)	0,695
Konventionell, n (%)	91 (90)	58 (90)	33 (92)	0,695
RGS = Radioguided Surgery; sLND = Salvage Lymphadenektomie Alle Werte sind Häufigkeiten (Proportionen)				

#### 4.11. RPE-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51]

Der Datensatz unseres Patientenkollektivs in Bezug auf die RPE wurde mit dem von Fossati et al. [51] verglichen und tabellarisch gegenübergestellt. Das Patientenkollektiv von Fossati et al. [51] war zum Zeitpunkt der RPE im Median 59 Jahre alt, wohingegen die Patienten aus unserer Kohorte ein medianes Alter von 62 Jahren aufwiesen. Der PSA-Wert vor RPE lag bei Fossati et al. [51] im Median bei 8,4 ng/ml, wohingegen der PSA-Wert vor RPE in unserem Patientenkollektiv bei 9 ng/ml lag. Bei Fossati et al. [51] wiesen 210 Patienten ein Stadium  $\leq$  pT2 auf. Ein Stadium  $\geq$  pT3 konnte bei 428 nachgewiesen werden. Bei 16 Patienten war die Datenlage unklar. In unserer Kohorte wiesen 38 Patienten ein Stadium  $\leq$  pT2 auf. Ein Stadium  $\geq$  pT3 konnte bei 60 nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten war die Datenlage unklar.

Bei Fossati et al. [51] wiesen 396 Patienten ein R0-Stadium auf. Ein Stadium R1-Stadium zeigte sich bei 232 Patienten. Bei 26 Patienten war die Datenlage unklar. In unserer Kohorte wiesen 67 Patienten ein R0-Stadium auf. Ein Stadium R1-Stadium zeigte sich bei 26 Patienten. Bei 8 Patienten war die Datenlage unklar. Bei Fossati et al. [51] wurde bei 22 Patienten ein Gleason 6 oder Gleason 7 festgestellt. Ein Gleason 8, Gleason 9 oder Gleason 10 wurde bei 632 Patienten nachgewiesen. In unserer Kohorte wurde bei 62 Patienten ein Gleason 6 oder Gleason 7 festgestellt. Ein Gleason 8, Gleason 9 oder Gleason 10 wurde bei 20 Patienten nachgewiesen. Bei 3 Patienten war die Datenlage unklar. Bei Fossati et al. [51] wiesen 466 Patienten ein N0-Stadium auf. Ein Stadium N1-Stadium zeigte sich bei 104 Patienten. Bei 84 Patienten war die Datenlage unklar. In unserer Kohorte wiesen 73 Patienten ein N0-Stadium auf. Ein Stadium N1-Stadium zeigte sich bei 21 Patienten. Bei 7 Patienten war die Datenlage unklar. Bei Fossati et al. [51] wurden im Median 8 Lymphknoten während der RPE entfernt. Bei unserer Kohorte waren es im Median 13 Lymphknoten. Bei Fossati et al. [51] erhielten 396 Patienten eine Radiation nach RPE, wohingegen 258 Patienten keine Radiation nach RPE erhielten. In unserer Kohorte erhielten 60 Patienten eine Radiation nach RPE, wohingegen 38 Patienten keine Radiation nach RPE erhielten. Bei 3 Patienten war die Datenlage unklar.

Bei Fossati et al. [51] erhielten 116 Patienten eine ADT nach RPE, wohingegen 538 Patienten keine ADT nach RPE erhielten. In unserer Kohorte erhielten 28 Patienten eine ADT nach RPE, wohingegen 66 Patienten keine ADT nach RPE erhielten. Bei 7 Patienten war die Datenlage unklar. Bei Fossati et al. [51] vergingen im Median 19 Monate zwischen RPE und dem BCR. In unserer Kohorte lag die Zeit im Median bei 20 Monaten.

**Tabelle 15: RPE-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51]**

<b>Variable</b>	<b>Fossati et al. (n = 654; 100%)</b>	<b>Patientenkohorte (n = 101; 100%)</b>
Alter bei RPE in Jahren	59 (55-65)	62 (57-66)
PSA vor RPE, ng/ml	8,4	9
unbekannt	0	11
T-Stadium, n (%)		
≤ pT2	210 (32)	38 (38)
≥ pT3	428 (66)	60 (59)
unbekannt	16 (2)	3 (3)
R-Stadium, n (%)		
R0	396 (61)	67 (66)
R1	232 (35)	26 (26)
unbekannt	26 (4)	8 (8)
Gleason-Score, n (%)		
Gleason 6-7	22 (3)	62 (61)
Gleason 8-10	632 (97)	20 (31)
unbekannt	0 (0)	3 (3)
N-Stadium, n (%)		
pN0	466 (71)	73 (72)
pN1	104 (16)	21 (21)
unbekannt	84 (13)	7 (7)
Entfernte LK bei RPE	8 (5-14)	13 (7-19)
Radiatio nach RPE, n (%)		
Ja	396 (61)	60 (59)
Nein	258 (39)	38 (38)
unbekannt	0 (0)	3 (3)
ADT nach RPE, n (%)		
Ja	116 (18)	28 (28)
Nein	538 (82)	66 (65)
unbekannt	0 (0)	7 (7)
Zeit von RPE bis BCR in Monaten	19 (4-44)	20 (10-41.25)
PSA = Prostataspezifisches Antigen; RPE = Radikale Prostatektomie; ADT = Androgendeprivationstherapie; LK = Lymphknoten; BCR = Biochemisches Rezidiv Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) oder Häufigkeiten (Proportionen)		

#### 4.12. sLND-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51]

Der Datensatz unseres Patientenkollektivs in Bezug auf die sLND wurde mit dem von Fossati et al. [51] verglichen und tabellarisch gegenübergestellt.

Das Patientenkollektiv von Fossati et al. [51] war zum Zeitpunkt der sLND im Median 66 Jahre alt, wohingegen die Patienten aus unserer Kohorte ein medianes Alter von 62 Jahren aufwiesen. Der PSA-Wert bei sLND lag bei Fossati et al. [51] im Median bei 2,1 ng/ml, wohingegen der PSA-Wert bei sLND in unserem Patientenkollektiv bei 1,53 ng/ml lag. Der PSA-Wert nach sLND lag bei Fossati et al. [51] im Median bei 0,3 ng/ml, wohingegen der PSA-Wert nach sLND in unserem Patientenkollektiv bei 0,71 ng/ml lag. Bei 460 von 654 Patienten (70%) in der Kohorte von Fossati et al. [51] wurde ein <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT und bei 194 Patienten von 654 Patienten (30%) ein <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT zur Diagnostik verwendet. Bei unserem Patientenkollektiv wurde in allen Fällen mittels <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT diagnostiziert. Bei Fossati et al. [51] konnten durch die Diagnostik 534 pelvine, 62 retroperitoneale und 58 sowohl pelvine als auch retroperitoneale Lokalisationen im PET/CT detektiert werden. In unserer Kohorte konnten durch die Diagnostik 67 pelvine, 26 retroperitoneale und 8 sowohl pelvine als auch retroperitoneale Lokalisationen im PET/CT detektiert werden.

Bei Fossati et al. [51] zeigte sich bei 332 Patienten ein positiver spot im PET/CT, wohingegen sich in unserer Kohorte ein positiver spot im PET/CT bei 53 Patienten zeigte. Zwei positive spots konnten bei Fossati et al. [51] in 150 Fällen gefunden werden. In unserer Kohorte konnten zwei positive spots bei 37 Patienten gefunden werden. Drei positive spots zeigten sich bei Fossati et al. [51] bei 112 Patienten. In unserer Kohorte konnten drei positive spots bei 9 Patienten gefunden werden. Mehr als vier positive Lokalisationen im PET/CT zeigte sich bei Fossati et al. [51] bei 60 Patienten. Bei unserer Kohorte konnten bei zwei Patienten mehr als vier positive Lokalisationen detektiert werden.

Bei Fossati et al. [51] konnten während der sLND im Median 26 Lymphknoten entfernt werden. In unserer Kohorte konnten während der sLND im Median 10 Lymphknoten entfernt werden. Bei Fossati et al. [51] konnten in 62 Fällen keine Lymphknotenmetastasen (positive Lymphknoten) entfernt werden. In unserer Kohorte lag die Anzahl bei 36. Ein positiver Lymphknoten fand sich bei Fossati et al. [51] bei 150 Patienten. In unserer Kohorte fand sich ein positiver Lymphknoten bei 36 Patienten.

Zwei positive Lymphknoten konnten bei Fossati et al. [51] bei 92 Patienten entfernt werden. In unserer Kohorte konnten zwei positive Lymphknoten bei 12 Patienten entfernt werden. Über drei positive Lymphknoten konnten bei Fossati et al. [51] bei 350 Patienten entfernt werden. In unserer Kohorte konnten über drei positive Lymphknoten bei 17 Patienten entfernt werden.



**Tabelle 16: sLND-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51]**

<b>Variable</b>	<b>Fossati et al. (n = 654; 100%)</b>	<b>Patientenkohorte (n = 101; 100%)</b>
Alter bei sLND in Jahren	66 (60-70)	62 (57-66)
PSA bei sLND, ng/ml	2.1 (1.0-4.0)	1.53 (0.70-2.85)
PSA nach sLND, ng/ml	0.3 (0.0-1.0)	0.71 (0.25-1.75)
Art des PET/CT Tracer, n (%)		
<sup>11</sup> C-Choline	460 (70)	0 (0)
<sup>68</sup> Ga-PSMA	194 (30)	101 (100)
Lokalisationen im PET/CT, n (%)		
Pelvin	534 (82)	67 (66)
Retroperitoneal	62 (9)	26 (26)
Beides	58 (9)	8 (8)
Anzahl positiver Spots im PET/CT, n (%)		
1	332 (51)	53 (52)
2	150 (23)	37 (37)
3	112 (17)	9 (9)
≥4	60 (9)	2 (2)
Entfernte LK bei sLND	26 (15-38)	10 (6-14)
Positive LK bei sLND, n (%)		
0	62 (9)	36 (36)
1	150 (23)	36 (35)
2	92 (14)	12 (12)
≥3	350 (54)	17 (17)
PSA = Prostataspezifisches Antigen; sLND = Salvage Lymphadenektomie; LK = Lymphknoten; PET = Positronen-Emissions-Tomographie; CT = Computertomographie Alle Werte sind Mediane (Interquartilsabstand) oder Häufigkeiten (Proportionen)		

## 5. Diskussion

Bei 65 Patienten wurden histologisch gesicherte Metastasen in den entfernten Lymphknoten gefunden. Dies entspricht einer Trefferquote von 64%. Bei etwa jedem dritten Patienten erfolgte die Operation demnach ohne pathologischen Nachweis einer erfolgreichen Metastasenresektion. Bei der Betrachtung und Einordnung der Erfolgsquote der Operation im Hinblick auf die histologische Bestätigung von Lymphknotenmetastasen anderer Patientenkollektive finden sich deutliche Diskrepanzen in der Literatur.

Zattoni et al. [50] werteten die Daten von 117 Patienten aus, welche sich einer sLND unterzogen. Die Autoren berichten bei allen Patienten die Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert zu haben. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Horn et al. [52]. Hier wurden 121 Patienten mithilfe der „radioguided surgery“-Methode operiert. Bei 120 von 121 Patienten (99%) konnten vitale Prostatakarzinomzellen in der Histologie nachgewiesen werden.

Weitere Studien zeigten Trefferquoten im Bereich zwischen 65% und 91%. So konnten Sivaraman et al. [47] in 83% der Fälle histologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen nachweisen. Bei Bravi et al. [49] fanden sich bei 79% der 211 operierten Patienten histologisch positive Lymphknoten. In der Studie von Hiester et al. [54] wurden bei 39 von 52 Patienten (75%) Lymphknotenmetastasen festgestellt. Afshar-Oromieh et al. [26] fanden bei 86,5% der 37 Patienten eine positive Pathologie.

Passoni et al. [55] konnten bei 30 Patienten (65%) Lymphknotenmetastasen in der pathologischen Betrachtung nachweisen. Bei Fossati et al. [51], welche die bislang größte vorliegende multizentrische Studie zu diesem Thema darstellt, konnten bei 91% der Patienten mindestens ein positiver Lymphknoten histologisch gesichert werden.

Diese Studien verdeutlichen, dass es bezüglich des histologischen Outcomes der Operation deutliche Unterschiede mit Trefferquoten zwischen 64% und 100% zu geben scheint.

Um diese Divergenzen besser einordnen zu können, wurden die Daten dieser Studie mit der bis dato größten Studie zu diesem Thema von Fossati et al. [51] zusätzlich tabellarisch gegenübergestellt (siehe Tabelle 6 und Tabelle 16).

Als eine mögliche Ursache für die Differenzen ist sicherlich das sich unterscheidende Patientenkollektiv zu nennen. So finden sich bei Afshar-Oromieh et al. [26] Unterschiede in der Primärtherapie und der vorhergegangenen Therapie des Prostatakarzinoms verglichen mit unserem Patientenkollektiv. In dieser Studie wurden 28 Patienten zuvor radikal prostatektomiert, wohingegen 9 Patienten eine Kombinationstherapie mit einer ADT und einer Radiatio als kurative Primärtherapie vor erfolgter sLND erhielten. Hingegen fanden sich bei

allen anderen Publikationen, welche als Vergleichsstudien hinsichtlich der Trefferquote der Operation herangezogen werden können, keine wesentlichen Unterschiede in der Primär- und Vortherapie. Laut Studienlage lässt sich hier kein wesentlicher Einfluss auf das histologische Outcome nachweisen. Die Patientenkollektive unterscheiden sich ebenfalls anhand anderer Faktoren.

Weitere mögliche Einflussfaktoren sind in der Pathologie des RPE-Präparates zu vermuten. Als Vergleichsstudie kann Fossati et al. [51] herangezogen werden. Hier wiesen 32% der Patienten ein pT-Stadium von 2 auf. Bei 66% der Patienten wurde ein pT-Stadium  $\geq 3$  festgestellt. Ein pN1-Stadium fand sich bei 16% aller Patienten, wohingegen ein pN0-Stadium bei 71% diagnostiziert wurde. 61% der Patienten hatten negative Schnittränder, wohingegen bei 35% der Patienten ein R1-Stadium nach der RPE festgestellt wurde. Beim Vergleich der Werte von Fossati et al. [51] mit den Daten dieser Arbeit, lassen sich keine nennenswerten Unterschiede feststellen.

Abweichungen lassen sich im Gegensatz dazu bei der Betrachtung des prognostischen Parameters erkennen. Fossati et al. [51] nahm eine Einteilung anhand der Gleason-Graduierung vor, wohingegen unsere Patienten hinsichtlich des Gleason-Scores klassifiziert wurden. Bei 3% aller Patienten wurde ein Gleason-Grad  $\leq 3$  gemessen. 54% der Patienten wiesen ein Gleason-Grad 4 auf, wohingegen bei 43% ein Gleason-Grad 5 gemessen wurde [51]. Beim Patientenkollektiv von Fossati et al. [51] wurden demzufolge deutlich häufiger schlecht differenzierte und damit hoch-aggressive Tumore in der Pathologie diagnostiziert (97%). In unserer Studie hingegen wiesen insgesamt 36% aller Patienten einen Gleason-Score zwischen 8 und 10 und damit einen schlecht differenzierten Tumortyp auf.

Das vermehrte Auftreten aggressiver Tumore bei Fossati et al. [51] könnte sich als ein Grund für die höhere Trefferquote von 91% erweisen. Schlecht differenzierte Karzinome weisen eine schlechtere Prognose auf und neigen früher zur Metastasierung [6]. Dies könnte dementsprechend einen Einfluss auf das Ergebnis der sLND genommen haben.

Eine direkte Gegenüberstellung unserer Daten mit Fossati et al. [51] zeigt, dass bei Fossati et al. [51] wesentlich mehr positive Lymphknoten entfernt werden konnten. Bei 54% der Patienten konnten mehr als 3 positive Lymphknoten während der sLND entfernt werden, wohingegen bei unserer Kohorte der Anteil bei 17% lag. Bei Fossati et al. [51] wurden insgesamt mehr Lymphknoten während der Operation entfernt. Dies kann ebenfalls als ein gewichtiger Grund für den höheren Operationserfolg gedeutet werden. Eine größere Anzahl entfernter Lymphknoten könnte die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Metastasen erhöhen.

Hinsichtlich des pT- und R-Stadiums und des Gleason-Scores konnte in unserem Patientenkollektiv keine Signifikanz bezüglich der Trefferquote der Operation festgestellt werden.

Ein prädiktiver klinischer Faktor, welcher signifikant im Hinblick auf das Ergebnis der sLND zu werten ist, stellt der Lymphknotenstatus nach RPE dar. Patienten mit positiver Pathologie hatten im Vergleich zu Patienten mit negativer Pathologie deutlich häufiger ein pN1-Status. Bei Fossati et al. [51] wiesen 104 von 654 Patienten ein pN1-Stadium auf. Dies entspricht einem Anteil von 16 Prozent und liegt somit 5 Prozentpunkte unter dem Wert unserer Studie. Im Einzelvergleich mit Fossati et al. [51] erweist sich das pN1-Stadium unserer Kohorte somit als leicht überrepräsentiert. Dennoch kann aufgrund des niedrigen p-Wertes von einer deutlichen Signifikanz im Hinblick auf eine positive Korrelation des pN1-Stadiums mit dem Nachweis pathologisch verifizierter Lymphknotenmetastasen gesprochen werden. Bei einem pN1-Stadium zum Zeitpunkt der RPE liegt eine metastasierte Erkrankung vor. Dementsprechend wird meist eine adjuvante Hormontherapie empfohlen [A]. Dies könnte erklären, weshalb ein größerer Anteil unserer Patienten eine Hormontherapie nach RPE im Vergleich zu dem Kollektiv von Fossati et al. [51] erhielt.

Den Nutzen einer frühzeitigen ADT bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus im Hinblick auf das Gesamtüberleben konnten vorherige Studien belegen [56].

Die Datenlage zeigt ein erhöhtes Risiko einer metastatischen Progression bei Vorhandensein eines pN1-Stadiums [57]. Somit ist bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs bereits mit dem Vorhandensein von Metastasen zu rechnen [22]. Falls zum Zeitpunkt eines biochemischen Rezidivs die Bildgebung noch keine Metastasen detektiert, ist die Wahrscheinlichkeit einer nodalen Mikrometastasierung gegeben. Dies könnte die Wahrscheinlichkeit erhöhen bei einer sLND positive Lymphknotenmetastasen zu finden.

Inwiefern das Maß der Lymphknotenmetastasierung bei RPE einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, wird bei Briganti et al. [58] deutlich. Das tumorspezifische Überleben war bei mehr als zwei Lymphknotenmetastasen signifikant schlechter als bei weniger als zwei befallenen Lymphknoten (62% vs. 84%) [58]. Laut S3-Leitlinie kann anhand der Studienlage, welche in Bezug auf Mikro- oder Makrometastasierung differenziert, eine negative Korrelation von Anzahl befallener Lymphknoten und Prognose im Hinblick auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben abgeleitet werden [A].

Die Studie von Guo et al. [59] aus dem Jahre 2020 weist eine ähnliche Datenlage auf. Sie befasste sich mit dem Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie während der RPE. Hierbei wurde der Einfluss der Anzahl an entfernten und positiven Lymphknoten und deren Verhältnis

zueinander auf das krebspezifische Überleben untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an positiven Lymphknoten und das Verhältnis dieser mit der Gesamtzahl aller entfernter Lymphknoten signifikant einen Einfluss auf das krebspezifische Überleben hat [59]. Diese sind somit als unabhängige Prädiktoren für das krebspezifische Überleben zu werten [59].

Welche Bedeutung eine ausgeprägten Lymphadenektomie während der RPE im Hinblick auf das Ergebnis einer sLND beigemessen werden sollte wird in der Publikation von Sivaraman et al. [47] deutlich:

Sivaraman et al. [47] werteten retrospektiv die Daten von 48 Patienten aus, welche sich einer sLND unterzogen. Verglichen wurde die Anzahl an Patienten, bei welcher erfolgreich Lymphknotenmetastasen bei der sLND entfernt werden konnte und diese in einen Zusammenhang zu dem Maß der Ausdehnung der zuvor erhaltenen Lymphadenektomie während der RPE gestellt. Es stellte sich heraus, dass bei 62,5% der Patienten, welche keine pelvine LAD während der RPE erhielten, Lymphknotenmetastasen bei der sLND identifiziert werden konnten. Bei einer limitierten LAD lag der Wert bei 50%. Nach extendierten LAD wurden bei 12,5% aller Patienten Lymphknotenmetastasen nach erfolgter sLND festgestellt [47]. Sivaraman et al. [47] schlussfolgerten, dass Patienten, welche sich einer sLND unterzogen, eine meist unzureichende pelvine LAD bei der primären RPE erhielten. Das Muster des Wiederauftretens von Lymphknotenmetastasen kann durch die vorherige Dissektion beeinflusst werden [47]. Beim Vergleich der Daten mit unserer Kohorte, lässt sich die Hypothese aufstellen, dass bei einem Großteil unserer Patienten eine umfassendere LAD während der RPE erfolgte. Eine Erklärung für die vermehrte Ausführung einer extendierten LAD an unserem Patientenkollektiv könnte sich in der Histopathologie zeigen. Die Mehrheit der Patienten (59%) wies ein pT-Stadium  $\geq 3$  im Prostatektomie-Präparat auf. Nach D'Amico [18] wird ein Prostatakarzinom ab einem Stadium  $\geq T2c$  als Hochrisiko-Tumor eingestuft. Die aktuelle S3-Leitlinie [A] weist darauf hin, Patienten mit einem Prostatakarzinom des Hoch-Risikoprofils im Rahmen der radikalen Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie anzubieten [60, 61]. Während der pelvinen LAD wurden im Median 13 Lymphknoten entfernt. Im direkten Vergleich mit Fossati et al. [51], bei welchen im Median 8 Lymphknoten während der pelvinen LAD entfernt wurden, könnte die möglicherweise häufiger angewandte extendierte Operation bei unserer Kohorte ein Grund für die geringere Lymphknotenentfernung bei Fossati et al. [51] sein. Eine im Vergleich zu unserer Kohorte unzureichendere pelvine LAD könnte somit als eine Ursache für die bei Fossati et al. [51] höhere Trefferquote der sLND zu deuten sein.

Ferner wurde versucht Therapiemaßnahmen nach erfolgter RPE in einen Zusammenhang zu dem pathologischen Ergebnis der sLND zu bringen. Wir konnten zeigen, dass insgesamt 59%

aller Patienten eine Radiatio nach erfolgter RPE erhielten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Subgruppen hinsichtlich Trefferquote der sLND. Als Vergleichsstudie kann Fossati et al. [51] herangezogen werden. Hier erfolgte bei 61% aller Patienten eine post-RPE Bestrahlungstherapie. Es lassen sich keine größeren Unterschiede beider Studien hinsichtlich der Rate an Bestrahlungstherapien nach RPE erkennen. Eine Ursache hierfür könnte in den vergleichbaren Daten hinsichtlich des R-Stadiums und der damit einhergehenden empfohlenen adjuvanten Bestrahlungstherapie liegen [A]. Ein R1-Stadium erhöht die 10-Jahres Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich [62]. Im Gegensatz zu einem pN1-Stadium spricht der Nachweis eines positiven Schnittrandes jedoch nicht für Metastasierung zum Zeitpunkt der RPE. Dies könnte als ein Grund für den geringen Einfluss der Radiatio auf das Ergebnis der sLND angesehen werden.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit vorheriger ADT signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen durch die sLND entfernt werden konnten. Der Einfluss von prädiktiven Faktoren wie dem pN-Stadium oder der ADT auf das histologische Ergebnis der sLND wurde in ähnlicher Weise von Rauscher et al. [63] beschrieben. Hier wurde versucht die Detektionsraten von Metastasen mit klinischen Variablen zu korrelieren. Als Diagnostikmethode kam bei allen Patienten das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zum Einsatz. In einer univariaten Analyse wurde festgestellt, dass die Erkennungsraten signifikant mit höheren PSA-Werten, einem primären pT-Stadium größer gleich 3, einem primären pN1-Stadium, einem Gleason-Grad größer gleich 4 und einer vorherigen Strahlen- und/oder Androgendeprivationstherapie stiegen. In einem multivariablen logistischen Regressionsmodell wurden als relevanteste Prädiktoren für eine positive Bildgebung die adjuvante ADT und die PSA-Werte identifiziert [63].

Es lässt sich nun die Hypothese aufstellen, dass eine höhere Detektionsrate mit einer höheren Trefferquote und dahingehend mit dem häufigeren Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der Pathologie einhergehen könnte. Bei der Gegenüberstellung der anderen, von Rauscher et al. [63] identifizierten, Prädiktoren wie dem pT-Stadium, dem Gleason-Score und vorheriger Strahlentherapie lassen sich jedoch keine Unterschiede feststellen.

Neben der Analyse des pN-Stadiums und der ADT lassen sich Gemeinsamkeiten beim PSA-Wert erkennen. Hier konnte keine Signifikanz, jedoch ein Trend in Richtung höhere PSA-Werte bei Patienten mit positiver Pathologie festgestellt werden.

Treglia et al. [64] beschäftigten sich ebenfalls mit der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der PSA-Kinetik und der Nachweisrate von Lymphknotenmetastasen hergestellt werden kann. Unterschiedliche Detektionsraten für PSA-Werte  $> 1\text{ng/ml}$  (71%) und  $> 2\text{ng/ml}$  (77%) konnten

beschrieben und als relevante Faktoren für die Vorhersage eines positiven Ergebnisses in der Bildgebung gedeutet werden [64].

Auch Afshar-Oromieh et al. [30] untersuchten den Einfluss potentieller Faktoren auf das Ergebnis der Bildgebung und konnten eine positive Assoziation zwischen Detektionsrate und der Höhe des PSA-Wertes herstellen. Ferner war die Tumordetektion mit einer ADT positiv assoziiert [30]. Der Einfluss dieser prädiktiven Faktoren lässt sich jedoch nicht nur auf die Trefferquote der Operation beschränken. Heidenreich et al. [65] suchten nach Prädiktoren, welche einen Einfluss auf das onkologische Outcome der Operation haben könnten. Der PSA-Wert zur Zeit der sLND und eine vorherige ADT wurden als Parameter identifiziert, welche in den klinischen Entscheidungsfindungsprozess integriert werden sollten [65].

Weitere prädiktive Faktoren wie zeitliche Daten wurden erhoben, um einen eventuellen Einfluss dieser auf das Ergebnis der Operation zu untersuchen.

Für die Vergleichbarkeit der Daten kann man die Studie von Fossati et al. [51], Karnes et al. [66] und Pisano et al. [41] heranziehen. Das Medianalter bei RPE betrug bei Fossati et al. [51] 59 Jahre und ist damit etwas niedriger als in der untersuchten Kohorte. Das Medianalter bei sLND betrug bei Fossati et al. [51] 66 Jahre, wohingegen es bei Karnes et al. [66] 60 Jahre und bei Pisano et al. [41] 61,3 Jahre betrug. Das Medianalter der untersuchten Patientenkohorte liegt mit 68 Jahren im Vergleich zu den oben beschriebenen Studien somit etwas höher. Fossati et al. [51] konnten in Bezug auf die Zeit zwischen RPE bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs einen vergleichbaren Wert von 19 Monaten im Median feststellen. Hinsichtlich der Follow-up Zeit ergaben sich im Median mit 30 Monaten ebenfalls ähnliche Werte [51].

Bezüglich Operationszeit, der Zeit von der RPE bis zur sLND und der Zeit bis zum letzten Follow-up konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Trefferquote der sLND festgestellt werden. Gleiches gilt für das Alter und die Zeit von der RPE bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs.

Zeitliche Faktoren haben laut unserer Studie demnach nicht das Ergebnis der sLND beeinflusst. Eine Erklärung hierfür könnte in der individuellen Tumorprogression jedes einzelnen Patienten liegen. Im Hinblick dieser Daten auf die Trefferquote der Operation erweist sich unsere Studie bezüglich Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt aussagekräftig, da es keine direkten Vergleichsstudien gibt, welche sich ausschließlich mit dem Zusammenhang von Einflussfaktoren auf die Erfolgsquote der Operation beschäftigen. Lediglich bezüglich des verfrühten Auftretens von klinischen Rezidiven nach erfolgter sLND wurden prädiktive Faktoren bei Fossati et al. [51] gefunden. Als ein zeitlicher prädiktiver Faktor für ein früheres klinisches Rezidiv wurde bei dieser Studie die Zeit zwischen RPE und dem biochemischen Rezidiv beschrieben und als signifikant bewertet. Je kürzer der Zeitraum

zwischen RPE und biochemischen Rezidiv, desto höher lag die Rate an früheren klinischen Rezidiven [51].

Der PSA-Wert stellt einen weiteren prädiktiven Faktor dar, welcher als Ursache für die Differenzen hinsichtlich der Trefferquote in Betracht kommen könnte.

Zum Zeitpunkt der sLND fallen in den Vergleichsstudien deutliche Unterschiede beim medianen PSA-Wert auf.

Patienten der Studie von Bravi et al. [49] wiesen einen PSA-Wert im Median von 2,5 ng/ml auf, wohingegen Horn et al. [52], Hiester et al. [54] und Fossati et al. [51] PSA-Werte von 1,13 ng/ml, 2,9 ng/ml und 2,1 ng/ml beschrieben. Unser Patientenkollektiv wies einen PSA-Wert im Median von 1,53 ng/ml bei sLND auf und ist somit eher im unteren Bereich einzuordnen. Es lässt sich die Hypothese vertreten, dass ein hoher PSA-Wert mit einer höheren Tumordetektion und indirekt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen einhergehen könnte. Eine Veröffentlichung von Afshar-Oromieh [30] kam zu dem Entschluss, dass die Tumordetektion neben einer begonnenen ADT ebenfalls mit der Höhe des PSA-Wertes positiv zu korrelieren scheint. Diese Beobachtung könnte eine Erklärung für die teilweise niedrigere Trefferquote unserer Kohorte darstellen. Fossati et al. [67] veröffentlichten 2020 eine Studie, in welcher die Unterschätzung einer möglichen lokalen Tumormetastasierung beschrieben wurde. Als Tumorunterschätzung wurde die Differenz zwischen den tatsächlich entfernten und den, ursprünglich in der Bildgebung dargestellten, Lymphknoten bezeichnet. Es zeigte sich, dass die Unterschätzung der Tumormetastasierung mit der Höhe des PSA-Wertes in Korrelation zu stehen scheint. Diesem Gedankengang folgend könnte man einem hohen PSA-Wert eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine größere Tumormetastasierung und damit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die erfolgreiche Entnahme von Lymphknotenmetastasen im Hinblick auf die sLND postulieren.

Pisano et al. [41] beschreiben, dass die Detektionsrate von Tumormetastasen bei Verwendung eines PET-CTs auf Cholinbasis sehr stark von dem PSA-Wert abhängig ist. Bei einem PSA-Wert unter 1 ng/ml betrug die Detektionsrate 5-24%, während bei einem PSA-Wert über 5 ng/ml zu 67-100% Metastasen detektiert werden konnten [64]. Die Abhängigkeit der Detektionsrate von der Höhe des PSA-Wertes für das <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT konnte ebenfalls in vorherigen Studien beschrieben werden [68, 69].

Bei Berücksichtigung dieser Studien lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Höhe des PSA-Wertes mit einer weiter fortgeschrittenen Metastasierung einhergehen könnte. Es wären mehr Metastasen zu erwarten, die Rate an falsch positiver Diagnostik würde sich verringern und mehr Lymphknotenmetastasen könnten dadurch erfolgreich entfernt werden. Im Vergleich mit der Bildgebung eines PSMA-PET/CTs erweist sich vor allem bei niedrigeren PSA-Werten die Nachweisrate als deutlich erhöht [69]. Bei einem PSA-Wert von unter 1 ng/ml liegt die



Detektionsrate bei dieser Methode bei 25-73% [70]. Ebenfalls konnte eine höhere Sensitivität und Spezifität beim PSMA-PET-CT im Vergleich zu einem PET-CT auf Cholinbasis festgestellt werden [71]. Deutlich wird die verringerte Detektionsrate des PET-CTs auf Cholinbasis bei niedrigen PSA-Werten, wenn die Studie von Passoni et al. [55] herangezogen wird. Bei einem PSA-Wert von 0,5 ng/ml im Median vor Bildgebung zeigten nur 35% der Patienten einzelne positive Lymphknoten in der Bildgebung. Bei 65% der Patienten konnten letztlich positive Lymphknoten in der Pathologie festgestellt werden, was wiederum die Aussagekraft der Studie zur Tumorunterschätzung [67] verstärkt. Ein hoher PSA-Wert scheint mit einer höheren Trefferquote nach der Operation einherzugehen. Die negativen Aspekte, welche sich damit für den Patienten ergeben, dürfen jedoch nicht vernachlässigt werden.

Gemäß Suardi et al. [44] handelt es sich bei dem präoperativen PSA-Wert vor sLND um einen signifikanten Prädiktor für ein klinisches Rezidiv. Nach Hiester et al. [54] profitieren langfristig nur Patienten mit positiver Pathologie und einem postoperativen PSA-Wert unter 0,01 ng/ml von der Operation. Die Studie von Horn et al. [52] hebt die Bedeutung des präoperativen PSA-Wertes ebenfalls hervor. Das biochemisch rezidiv-freie Überleben war signifikant häufiger bei Patienten mit geringem PSA-Wert und möglichst einzelnen Läsionen im PET-CT vertreten [52]. Die großangelegte multizentrische Studie von Fossati et al. [51] verwendete aus mehreren Variablen abgeleitete Koeffizienten, um einen Kalkulator zu entwickeln, welcher ein prädiktives Model für die Erfassung früher klinischer Rezidive der Patienten darstellten sollte. Die Höhe des PSA-Wertes bei sLND wurde hier als einen signifikanten Prädiktor für ein früheres klinisches Rezidiv angesehen [51].

Neben der Höhe des PSA-Wertes unterscheiden sich die verschiedenen Patientenkollektive im Hinblick auf die Verwendung unterschiedlicher Diagnostikmethoden zur Identifizierung der möglichen Lymphknotenmetastasen. Neben dem PET/CT auf Cholinbasis kam vor allem das <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT zum Einsatz. Zahlreiche Veröffentlichungen machten sich den Vergleich der Detektionsgenauigkeit beider Diagnostikmethoden zur Aufgabe und kamen zu dem Ergebnis, dass das <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT eine bessere und genauere Möglichkeit bietet Oligometastasen eines rezidivierenden Prostatakarzinoms zu identifizieren [23, 24, 26]. Dennoch wurden mehrere Studien veröffentlicht, bei welchen sehr hohe Trefferquoten mittels <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT erreicht werden konnten. In der multizentrischen Studie von Oderda et al. [72] unterzogen sich 106 Patienten einer sLND. Die Lymphknotenmetastasen wurden zuvor bei allen Patienten mithilfe einer <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT identifiziert. Bei 85% aller Patienten konnten histologisch verifizierte Lymphknotenmetastasen gefunden werden. Bei Zattoni et al. [50] erhielten alle 117 Patienten zuvor eine Bildgebung mittels <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT. Bei allen Patienten wurden letztlich Lymphknotenmetastasen in der Pathologie diagnostiziert.

Fossati et al. [51] verwendeten bei 70% der Patienten ein  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT. Beim restlichen Teil der Patienten kam ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zum Einsatz, welches in unserer Kohorte die einzige Diagnostikmethode darstellte. Trotz der vermeintlich schlechteren Detektionsgenauigkeit des PET/CTs auf Cholinbasis [23, 24, 26] konnten mehr positive Lokalisationen bei Fossati et al. [51] im Vergleich zu unserer Studie detektiert werden.

Eine Erklärung hierfür könnten die folgenden Überlegungen bieten.

Das PSMA-PET/CT wird frühzeitiger als das PET/CT auf Cholinbasis zur lokalen Suche nach Lymphknotenmetastasen verwendet. Hierbei kann eine mutmaßlich weniger stark ausgeprägte Metastasierung mit kleineren befallenen Lymphknoten zum Vorschein kommen. Durch die frühere Bildgebung bei niedrigeren PSA-Werten könnte sich demnach das Risiko für falsch positive Ergebnisse erhöhen. Sehr kleine Metastasen könnten somit zwar sichtbar gemacht werden, zeigen sich intraoperativ jedoch erschwert auffindbar. Eine ähnliche Hypothese vertritt Mandel et al. [48]. Vor der sLND erfolgte bei 23 Patienten eine Bildgebung mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Lediglich 29 der 109 resezierten Lymphknoten konnten als Metastasen histologisch bestätigt werden. Die Forscher verwiesen darauf, dass sich die sLND nicht nur auf PSMA-PET positive Felder fokussieren sollte. Kleine PSMA-PET negative Metastasen seien ebenfalls präsent, welche sich während der Operation nicht vollständig entfernen ließen [48]. Devos et al. [73] kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Moderne bildgebende Verfahren würden die Tumorlast unterschätzen, weswegen sich eine sLND nicht nur auf positiv-leuchtende Stellen der präoperativen Bildgebung beschränken sollte [73]. Nach Heidenreich et al. [65] sollte eine sLND folglich immer ausgedehnt erfolgen, um möglichst viele potentielle Lymphknotenmetastasen durch die Operation zu entfernen.

Zur weiteren Spezifizierung des PSMA-PET/CTs wurden der SUVmax-Wert, der Durchmesser des größten Lymphknotens und die Anzahl an positiven Lokalisationen im PET/CT herangezogen.

Eine Signifikanz in Bezug auf die Trefferquote konnte anhand der Anzahl an positiven Lokalisationen gezeigt werden. Es konnten im Median zwei positive Lokalisationen in der Bildgebung bei Patienten mit positiver Pathologie festgestellt werden. Patienten mit negativer Pathologie wiesen im Median eine einzige positive Lokalisation im PET/CT auf.

Es lässt sich folglich die Hypothese vertreten, dass mit einer höheren Anzahl an positiven Lokalisationen die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Entnahme von Lymphknotenmetastasen während der sLND steigen würde. Ein direkter Vergleich mit den Daten von Fossati et al. [51] unterstützt diese Hypothese. Mehr als drei positive Lokalisationen im PET/CT zeigten sich bei 11% aller Patienten unserer Kohorte. Bei Fossati et al. [51], wo eine deutlich höhere Erfolgsrate der sLND verzeichnet werden konnte, waren es mit 26% hingegen mehr als doppelt so viele.

Zum Vergleich kann eine weitere Studie von Fossati et al. [67] herangezogen werden. 63% aller Metastasen wurden mithilfe eines  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CTs detektiert. Die restlichen Lymphknotenmetastasen diagnostizierte man mithilfe eines  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs. Anhand der Differenz zwischen der Anzahl an positiven Lokalisationen und der Anzahl an tatsächlich histologisch bestätigten Lymphknoten wurde die Unterschätzung der Tumorbelastung zum Zeitpunkt der Bildgebung gemessen. Unabhängig des Tracers wurde festgestellt, dass mit der Höhe der Anzahl an positiven Lokalisationen die Unterschätzung der Tumorbelastung zunahm [67].

Dieses Ergebnis könnte man nun in einen Bezug zu unserer Kohorte setzen. Eine erhöhte Anzahl an positiven Lokalisationen könnte demnach nicht nur mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine positive Pathologie, sondern auch mit einer vermehrten Tumorbelastung einhergehen. Die Bildgebung würde demnach nicht alle Metastasen erfassen können. Ähnlich unserer Ergebnisse spricht dies für ein früheres und vermehrtes systemisches Rezidiv nach der sLND. Ebenfalls zeigten Fossati et al. [51], dass drei oder mehr positive Lokalisationen signifikant die Wahrscheinlichkeit für ein früheres klinisches Rezidiv erhöhten.

Zur weiteren Beurteilung der Aussagekraft des PSMA-PET/CTs kann der SUVmax-Wert miteinbezogen werden. Das gesamte Patientenkollektiv wies einen Wert von 8,30 im Median auf. Ein Vergleich mit früheren Studien macht deutlich, dass dieser Wert als eher niedrig eingestuft werden kann. Ein SUVmax-Wert von 13,16 im Median konnte für Patienten mit PSA-Werten zwischen 1,1 ng/ml und 2,0 ng/ml bei Rahbar et al. [74] festgestellt werden.

Es könnte nun davon ausgegangen werden, dass eine Nuklidmehraufnahme mit einer größeren Tumorentität und damit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die erfolgreiche Entnahme der Lymphknotenmetastasen einhergehen könnte. Der höhere SUVmax-Wert von 11,50 bei Patienten mit positiver Pathologie im Vergleich zu einem Wert von 8,30 bei Patienten mit negativer Pathologie nach sLND lässt einen Trend erkennen. Signifikanz kann jedoch nicht gezeigt werden. Der SUVmax-Wert kann zwar als ein Maß für die Nuklidanreicherung genommen werden, welcher genauen Einfluss dieser auf die Vorhersagekraft einer erfolgreichen Entnahme vorher detektierter Metastasen hat lässt sich pauschal jedoch nicht sagen.

Verburg et al. [75] gingen der Frage nach, ob klinisch bestimmbare Faktoren eine Vorhersage zur Traceranreicherung im PSMA-PET/CT machen können. Es wurde eine positiv signifikante Korrelation zwischen Läsionsgröße und SUVmax in pelvinen und extrapelvinen Lymphknotenmetastasen gefunden [75]. Man könnte folglich die Hypothese vertreten, dass höhere SUVmax-Werte mit größeren Läsionen vergesellschaftet sind. Mit der Größe der Metastasen könnte die Wahrscheinlichkeit für die erfolgreiche Entnahme der befallenen

Lymphknoten steigen. Eine Beantwortung dieser Hypothese erscheint jedoch aufgrund unzureichender Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Ferner konnten wir zeigen, dass der Median des Durchmessers des größten Lymphknotens im PSMA-PET/CT beider Subgruppen nahezu identisch war und sich demnach nicht signifikant unterschied. Vergleichbare Studien zeigten ähnliche Ergebnisse, stellten jedoch einen Trend hin zur Detektion größerer Lymphknotenmetastasen bei schlecht-differenzierten Tumoren fest [76]. Die Durchmesser der Lymphknotenmetastasen scheinen demnach keinen direkten Einfluss auf die Trefferquote der Operation zu haben. Erklären könnte man dies eventuell durch die Tatsache, dass selbst bei dem Vorhandensein von geringen Größenunterschieden der Einfluss dieser auf die intraoperative Detektionsrate der Metastasen vernachlässigbar klein sei. Da es sich hierbei um wenige Millimeter handelt, ist davon auszugehen, dass die haptische und sensorische Fähigkeit des Operateurs diese Diskrepanz nicht ausreichend zu unterscheiden vermag, um eine signifikant höhere Trefferquote erzielen zu können.

Ebenfalls konnten unsere Daten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalisation im PSMA-PET/CT im Vergleich zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen zeigen. Eine positive Bildgebung iliakaler oder obturatorischer Lymphknoten zeigte zwar eine um 10% höhere Trefferquote im Vergleich zu präsakralen oder perirektalen Strukturen, eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür könnte in der operativ schwereren Zugänglichkeit der präsakralen oder perirektalen Lymphknoten liegen.

Bezüglich der operativen Zugänglichkeit verschiedener Lymphknotenlokalisationen, kann ein Vergleich mit Fossati et al. [51] Erklärungen für die unterschiedlichen Erfolgsquoten der sLND liefern. Es zeigt sich, dass bei Fossati et al. [51] mehr pelvine Lokalisationen im PET/CT auftraten, wohingegen unsere Kohorte häufiger retroperitoneale Metastasierung im PET/CT detektierte. Pelvine Lymphknoten sind leichter operativ zugänglich als retroperitoneale Metastasen, weshalb dies als ein möglicher Einfluss auf das bessere Ergebnis der sLND bei Fossati et al. [51] im Vergleich zu unserer Studie gewertet werden kann.

Neben dem medianen PSA-Wert und der Bildgebung unterscheiden sich die Patientenkollektive ebenso im Hinblick auf die Operationsmethode.

In unserer Studie wurden 10 Patienten (10%) mithilfe der „radioguided surgery“-Methode operiert. 7 von 10 Patienten (70%) wiesen eine positive Pathologie auf, wohingegen bei 58 von 91 Patienten (64%), welche konventionell operiert wurden, Lymphknotenmetastasen gefunden werden konnten. Die Erfolgsquote unserer Kohorte bezüglich unterschiedlicher

Operationsmethoden unterscheidet sich daher nur marginal. Die geringe Anzahl an Patienten, welche mithilfe der RGS operiert wurden, sollte dabei jedoch mitberücksichtigt werden.

Anders sieht es im Vergleich zu anderen bisher veröffentlichten Publikationen aus.

Knipper et al. [46] verglichen beide Operationsmethoden bezüglich des Ergebnisses der Pathologie miteinander. Bei 42 Patienten wurde eine Salvage Lymphadenektomie durchgeführt. 29 Patienten wurden konventionell operiert, wohingegen 13 Patienten eine „radioguided surgery“ erhielten. Bei 69% aller Patienten, welche konventionell operiert wurden, konnten Metastasen gefunden werden. Hingegen wurden bei allen 13 Patienten, welche mit der „radioguided surgery“-Methode operiert wurden, erfolgreich Lymphknotenmetastasen festgestellt. Ebenso fand man bei allen 31 Patienten, welche von Maurer et al. [77] mithilfe der <sup>99m</sup>Tc-PSMA-radioguided-surgery-Methode operiert wurden eine positive Pathologie. Bei Siriwardana et al. [78] unterzogen sich 35 Patienten einer „radioguided surgery“, wovon bei 32 Patienten erfolgreich Lymphknotenmetastasen entfernt werden konnten. Horn et al. [52] beschrieben eine Trefferquote von 99%. Alle 121 Patienten wurden mit der „radioguided surgery“-Methode operiert.

Trotz der scheinbar sehr hohen Erfolgsraten, welche mithilfe der RGS erzielt werden konnten, sind im Hinblick auf das geringe Patientenkollektiv viele dieser Studien als bedingt aussagekräftig zu bewerten.

Horn et al. [52] konnten hohe Trefferquoten mithilfe der „radioguided surgery“-Methode bei einem großen Patientenkollektiv erzielen. Eine ähnliche Trefferquote konnte jedoch ebenfalls von Zattoni et al. [50] erzielt werden, und das ohne „radioguided surgery“.

Die RGS erhöht die Wahrscheinlichkeit einer genauen Lokalisation und Resektion auch von oft sehr kleinen Metastasen [79]. Zusätzlich konnte in Studien gezeigt werden, dass mithilfe der RGS Metastasen entfernt werden können, welche zuvor in der Bildgebung nicht beschrieben sind [80]. Es sollten weitere Studien abgewartet werden, um eine bessere Vergleichbarkeit standardisierter Operationsmethoden mit der RGS gewährleisten zu können. Der Strahlenschutz als limitierender Faktor sollte ebenfalls im Hinblick auf die Zulassung der Operationstechnik mitberücksichtigt werden.

Unserer Auswertung kann man entnehmen, dass die Operationstechnik ebenfalls einen Einfluss auf das Ergebnis der sLND haben könnte.

Bei 19 Patienten unter der Kohorte mit positiver Pathologie trat das lokale Rezidiv im PET/CT auf der gleichen Seite der zuvor durchgeführten sLND auf, wohingegen es bei 5 Patienten die gegenüberliegende Seite betraf. In anderen Worten gefasst, zeigte sich bei etwa nur einem Viertel aller Patienten, bei welchen die sLND erfolgreich verlief, keine weitere Metastasierung auf der gleichen Seite der sLND. Man könnte somit die Hypothese vertreten, dass die Operationstechnik einen Einfluss auf die Verfehlung der zuvor detektierten

Lymphknotenmetastasen hat. Die sLND hätte ausgedehnter erfolgen müssen, um auch nicht sichtbare Lymphknotenmetastasen nach Möglichkeit adäquat entfernen zu können. Die Wichtigkeit einer möglichst ausgedehnten sLND wurde von Heidenreich et al. [65] in einer anderen Studie bereits bestätigt. In diesen Fällen wird sichtbar, dass der Diagnostik Grenzen hinsichtlich der suffizienten Beurteilung einer Mikrometastasierung gesetzt sind. Die Metastasen, welche postoperativ im Follow-up auf der ipsilateralen Seite detektiert werden konnten, waren präoperativ bildgebend nicht sichtbar.

Ein möglicher weiterer Faktor mit Auswirkungen auf die pathologischen Ergebnisse könnte in der Anzahl der entfernten Lymphknoten der sLND liegen. Im direkten Vergleich mit Fossati et al. [51] zeigt sich, dass dort nicht nur mehr Lymphknoten während der Operation entfernt werden konnten, ferner wurden auch wesentlich mehr Lymphknotenmetastasen generell reseziert. Ebenso ist zusehen, dass der mediane PSA-Wert bei Fossati et al. [51] vor sLND einen höheren Wert als in unserem Kollektiv aufwies. Es ist bekannt, dass ein höherer PSA-Wert mit einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen im PET/CT vergesellschaftet ist [30], sowie von einer höheren Anzahl und Größe der Lymphknotenmetastasen ausgegangen werden darf. Inwiefern eine Ausweitung der „radioguided surgery“-Methode einen Einfluss auf das Ergebnis der Operation gehabt haben könnte, wurde im obigen Abschnitt bereits ausführlich erläutert.

Bei 61% aller Patienten kam es im Verlauf nach der Operation zu einem klinischen Rezidiv. Vergleicht man diese Werte mit anderen Studien lassen sich Gemeinsamkeiten erkennen. Bravi et al. [49] verweisen darauf, dass etwa 2 von 3 Patienten im Verlauf nach der Operation ein klinisches Rezidiv erleiden würden. Bei Pisano et al. [41] lag die Rate an klinischen Rezidiven zwischen 66% und 74% [41]. In der Studie von Rigatti et al. [45] wurde bei 65% der Patienten das Auftreten eines klinischen Rezidivs innerhalb von 5 Jahren beschrieben. Suardi et al. [44] beschreiben das Auftreten bei 60% aller Patienten, während bei der großangelegten Studie von Fossati et al. [51] mit 654 Männern ein klinisches Rezidiv im Verlauf bei 51% aller Patienten auftrat. Die klinische Rezidivrate bei Patienten nach erfolgter sLND lag bei Herlemann et al. [81] bei 74%.

Wir konnten zeigen, dass die Mehrheit der Patienten im Verlauf nach einer erfolgten sLND weitere Therapien erhielten. Neben einer stereotaktischen Bestrahlung wurde vor allem auf eine ADT zurückgegriffen. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass ein Großteil der Patienten ein klinisches Rezidiv im Verlauf entwickelte und sich die Mehrheit weiteren Therapien unterzog, könnte man sich die Frage nach der kurativen Intention dieser Operationsmethode stellen.

Pisano et al. [41] machten es sich zur Aufgabe den tatsächlichen onkologischen Benefit der sLND zu untersuchen und kamen zu dem Ergebnis, dass sich dieser als noch nicht

ausreichend bewiesen darstellen lassen könne [41]. Die sLND sei nach wie vor durch eine fehlende Standardisierung bei der Patientenauswahl und der Art der Operationsmethode gekennzeichnet [41]. Das primäre Ziel der sLND sei die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Verzögerung der Notwendigkeit einer systemischen Therapie [41, 53].

Hanske et al. [82] untersuchten die Effektivität einer transperitonealen sLND. Bei 8 von 43 Patienten (18,6%) konnte ein vollständiger Rückgang des PSA-Wertes ( $<0,2\text{ng/ml}$ ) 40 Tage nach der sLND erzielt werden. Die Zeit von der Operation bis zu einem biochemischen Rezidiv betrug im Median 2 Monate. 62,8% aller Patienten erhielten im weiteren Verlauf entweder eine ADT, eine Bestrahlungstherapie oder beide Therapieoptionen.

Hanske et al. [82] schlussfolgerten, dass bei den meisten hormonsensitiven Männern mit Lymphknotenrezidiv eine transperitoneale sLND weder eine geeignete Behandlung zur Heilung noch eine Option für das Hinauszögern einer ADT darstellen würde.

Würnschimmel et al. [40] zufolge liegt das Ziel der sLND neben einer Reduzierung der Tumorlast und einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufes jedoch vor allem darin systemische Folgetherapien zu verzögern oder gegebenenfalls zu vermeiden.

Wir konnten zeigen, dass bei 44% aller Patienten im Verlauf nach der sLND eine systemische Therapie begonnen wurde. Der Median der Follow-Up Zeit unserer Kohorte lag bei 27 Monaten. Als Vergleichsstudie kann Bravi et al. [49] herangezogen werden, welche eine Quote von 61% bei einer Follow-Up Zeit von 87 Monaten im Median beschrieb. Neben den zeitlichen Differenzen hinsichtlich der Follow-Up Zeit könnte eine weitere Erklärung für die höhere Rate an systemischen Therapien bei Bravi et al. [49] in dem unterschiedlichen Verteilungsmuster der Lymphknotenmetastasierung liegen. Bei Bravi et al. [49] wiesen 60% aller Patienten ein pelvines und 10% aller Patienten ein retroperitoneales Rezidiv auf. Der Rest zeigte gemischte Metastasierung oder es fehlten Daten [49]. In unserer Studie fand man bei 91% aller Patienten eine pelvine Metastasierung. 5% aller Patienten wiesen eine retroperitoneale und 4% eine gemischte Lymphknotenmetastasierung auf. Während in unserer Kohorte eine fast ausschließlich pelvine Metastasierung auftrat, lag die Rate an retroperitonealer Metastasierung bei Bravi et al. [49] doppelt so hoch. Retroperitoneale Metastasierung ist laut Heidenreich et al. [65] mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet und könnte somit den Anlass für die Gabe einer frühzeitigen systemischen Therapie gegeben haben. Als Diagnostikmethode wurde zudem bei Bravi et al. [49] beim Großteil der Patienten (81%) ein  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT verwendet. Da bekannt ist, dass eine Bildgebung mit einem Cholin-Tracer das tatsächliche Ausmaß der Metastasierung häufiger zu unterschätzen vermag als eine Bildgebung mit einem  $^{68}\text{Ga}$ -Tracer [67], könnte man die Hypothese aufstellen, dass die vermehrte Gabe von Hormonen bei Bravi et al. [49] ebenfalls durch eine frühere und zuvor nicht ausreichend detektierte Lymphknotenmetastasierung zugrunde liegen könnte.

In Bezug auf die Trefferquote der sLND konnten wir zeigen, dass 51% aller Patienten mit positiver Pathologie eine ADT im Verlauf erhielten. Bei der Patientengruppe mit negativer Pathologie lag der Wert hingegen bei 31%. Eine Erklärung hierfür könnte in der generell stärkeren Tumorbelastung dieser Gruppe liegen. Dies würde auch die höhere Rate an systemischer Metastasierung beim Auftreten eines klinischen Rezidivs in dieser Kohorte erklären, welche bei 44% lag. Die sLND gilt als eine Therapieoption des oligometastasierten Prostatakarzinoms [41]. Mit hoher Wahrscheinlichkeit scheint jedoch bei einem Großteil der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Operation eine ausgeprägtere Metastasierung als vermutet vorzuliegen. Bei der Gruppe mit negativer Pathologie kam es im Vergleich nur bei 11% zu einer systemischen Metastasierung im Verlauf.

Diese Erkenntnis wurde zum Anlass genommen einen multimodalen Therapieansatz mit Kombinationstherapien zu verfolgen [40]. Die erste prospektive multizentrische randomisierte Studie der Phase II, welche sich mit dieser Thematik auseinandersetzt, ist die PEACE-V-Studie von De Bruycker et al. [83]. In dieser wird untersucht, welchen Einfluss eine Kombinationstherapie im Hinblick auf das metastasenfreie Überleben der Patienten haben könnte. Die Therapie des oligometastasierten Prostatakarzinoms bestünde zum jetzigen Zeitpunkt aus einer direkten metastasen-gerichteten Therapie wie der sLND oder einer stereotaktischen Bestrahlungstherapie. Die Mehrheit dieser Patienten würde dennoch innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv in benachbarten Lymphknoten erhalten [83].

Die Studie stellt sich die Frage, ob eine zusätzliche „whole pelvic radiotherapy“ das Outcome dieser Patienten verbessern könne [83]. Es werden zwei Gruppen gegenübergestellt. Eine Gruppe wird neben einer metastasen-gerichteten Therapie eine gleichzeitige Androgendeprivationstherapie erhalten. Die andere Gruppe erhält zusätzliche eine „whole pelvic radiotherapy“. Da der Endpunkt dieser Studie noch nicht erreicht wurde, können hier noch keine Aussagen bezüglich Wirksamkeit beider Optionen getroffen werden.

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten, welche eine frühzeitige systemische Therapie bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs benötigten, wird es in Zukunft interessant sein zu sehen, inwiefern sich eine perioperative ADT hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens auswirken würde.

Neben der sLND stellt die „stereotactic body radiotherapy“ (SBRT) eine weitere Behandlungsoptionen für das nodal limitierte Rezidiv des Prostatakarzinoms dar. Die stereotaktische Bestrahlung wird als eine wirksame Methode beschrieben, welche eine notwendige ADT verschieben oder sogar ganz verhindern könne [84]. Bei 31% der Patienten, bei welchen keine Lymphknotenmetastasen entfernt werden konnten, wurde anschließend stereotaktisch bestrahlt. Eine stereotaktische Bestrahlung bei Patienten mit positiver



Pathologie erfolgte hingegen bei 17%. Vergleicht man die PSA-Werte des letzten Follow-ups dieser Kohorten miteinander, stellt man fest, dass die Werte bei den Patienten mit negativer Pathologie signifikant niedriger sind.

Die postoperative Radiotherapie, welche in dieser Kohorte häufiger Anwendung fand, könnte einen Einfluss auf dieses Ergebnis gehabt haben. Um dies besser beurteilen zu können korrelierten wir die PSA-Werte der Kohorte mit negativer Pathologie, welche eine Radiotherapie nach sLND erhalten haben mit denen, welche keine Radiotherapie erhalten haben.

Es konnte keine Signifikanz, jedoch ein deutlicher Trend hin zu niedrigeren PSA-Werten bei Patienten mit einer postoperativen Radiotherapie gezeigt werden. Diese Behandlungsmethode könnte demnach einen positiven Effekt auf die Verhinderung eines biochemischen Rezidivs haben. Belastbare Daten inwiefern sich dies auf das onkologische Outcome auswirkt, liegen unseres Wissens nach bisher noch nicht vor.

Vor dem Hintergrund der deutlich höheren Rate an Hormontherapien bei der Gruppe mit positiver Pathologie, lässt sich eine hohe Wirksamkeit seitens der stereotaktischen Bestrahlungstherapie vermuten. Lymphknotenmetastasen, welche durch die sLND nicht ausreichend reseziert worden waren, konnten dann mithilfe der SBRT erfolgreich behandelt werden. Vor dem Hintergrund dieser Tatsache scheint die genaue Selektierung einer, für den Patienten optimalen, metastasen-gerichteten Therapie ebenfalls entscheidend. Die Datenlage hierzu ist jedoch aktuell schwach. Ein Vergleich beider Optionen hinsichtlich Therapieerfolg erscheint dahingehend noch nicht ausreichend geklärt.

## 5.1. Limitationen und Stärken

Bei der hier vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei welcher Daten mithilfe deskriptiver Statistikmethoden berechnet wurden. Diese Tatsache, zusammen mit einem relativ kurzen Follow-up, könnten Limitationen im Hinblick auf die Aussagekraft darstellen.

Stärken dieser Studie stellen die viele Anzahl an klinischen Faktoren dar, welche den Raum für mehrere Korrelationsmöglichkeiten boten und in einem sehr homogenen Patientenkollektiv gemessen wurden. Trotz Vorliegen einer kleinen Kohorte wurde in dieser Studie versucht eine Korrelation zwischen der konventionellen und der zukunftssträchtigen „radioguided surgery“-Methode herzustellen. Die Durchführung der Operation durch zwei erfahrene Operateure scheinen diese Promotionsarbeit ebenfalls weniger anfällig für Verzerrungen im Hinblick auf eine geringe Operationsbias zu machen.

In dieser Arbeit konnten Signifikanzen ausfindig gemacht werden. Diese Ergebnisse stellen für die Wissenschaft einen Zuwachs an Wissen dar und können von Folgestudien aufgegriffen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- A. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 13.01.2021)
- B. Wittekind, C., M. Klimpfner, and L.H. Sobin, *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8th ed. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
- C. Mügge, T., PSMA PET-CT-Diagnostik. Köln: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin. <https://nuklearmedizin.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/prostatakrebs/psma-pet-ct-diagnostik/> (Zuletzt abgerufen am 01.12.2020)
- D. Dutch Urological Association, *Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0*. 2007, Maastricht: Dutch Urological Association.
- E. Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12th ed. 2019, Berlin: RKI. 17-18
- F. Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12th ed. 2019, Berlin: RKI. 98
1. Bott, S.R., et al., *Prostate cancer management: (1) an update on localised disease*. Postgrad Med J, 2003. **79**(936): p. 575-80.
  2. Graham, S., et al., *Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland*. J Natl Cancer Inst, 1983. **70**(4): p. 687-92.
  3. Hebert, J.R., et al., *Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(21): p. 1637-47.
  4. Morton, R.A., Jr., *Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men*. Urology, 1994. **44**(5): p. 637-45.
  5. Humphrey, P.A., *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017. **7**(10).
  6. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
  7. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. **280**(11): p. 969-74.
  8. Thompson, I., et al., *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. J Urol, 2007. **177**(6): p. 2106-31.
  9. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
  10. Boorjian, S.A., et al., *A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes*. Eur Urol, 2012. **61**(4): p. 664-75.
  11. Swindle, P., et al., *Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 903-7.
  12. Asimakopoulos, A.D., et al., *Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy*. J Sex Med, 2011. **8**(5): p. 1503-12.
  13. Porpiglia, F., et al., *Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol, 2013. **63**(4): p. 606-14.
  14. Redondo, C., et al., *[Complications of radical prostatectomy.]*. Arch Esp Urol, 2017. **70**(9): p. 766-776.

15. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. *Eur Urol*, 2006. **49**(1): p. 38-48.
16. Alder, R., D. Zetner, and J. Rosenberg, *Incidence of Inguinal Hernia after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Urol*, 2020. **203**(2): p. 265-274.
17. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(5): p. 1405-18.
18. D'Amico, A.V., et al., *Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure*. *J Urol*, 2003. **169**(4): p. 1320-4.
19. Roach, M., et al., *Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(3): p. 609-15.
20. Thompson, I.M., et al., *Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial*. *J Urol*, 2009. **181**(3): p. 956-62.
21. Gandaglia, G., et al., *Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients*. *Eur Urol*, 2017. **72**(5): p. 689-709.
22. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. *Eur Urol*, 2008. **53**(1): p. 68-80.
23. Pfister, D., et al., *Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(8): p. 1410-7.
24. Perera, M., et al., *Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol*, 2016. **70**(6): p. 926-937.
25. Herlemann, A., et al., *(68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer*. *Eur Urol*, 2016. **70**(4): p. 553-557.
26. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014. **41**(1): p. 11-20.
27. Maurer, T., et al., *Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer*. *J Urol*, 2016. **195**(5): p. 1436-1443.
28. van Leeuwen, P.J., et al., *Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer*. *BJU Int*, 2017. **119**(2): p. 209-215.
29. Budäus, L., et al., *Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy*. *Eur Urol*, 2016. **69**(3): p. 393-6.
30. Afshar-Oromieh, A., et al., *The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(2): p. 197-209.
31. Nair, B., et al., *Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): p. Cd003506.
32. Stephenson, A.J., et al., *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(15): p. 2035-41.
33. Carrie, C., et al., *Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1740-1749.

34. Gandaglia, G., et al., *Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series*. *Eur Urol*, 2018. **73**(4): p. 512-518.
35. Galla, A., et al., *Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: survival analysis*. *Minerva Urol Nefrol*, 2019. **71**(3): p. 240-248.
36. Freedland, S.J., et al., *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *Jama*, 2005. **294**(4): p. 433-9.
37. Jereczek-Fossa, B.A. and R. Orecchia, *Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer*. *Radiother Oncol*, 2007. **84**(2): p. 197-215.
38. Loeb, S., et al., *Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy*. *Eur Urol*, 2008. **54**(1): p. 88-94.
39. Jereczek-Fossa, B.A., et al., *Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(1): p. 115-25.
40. Würnschimmel, C. and T. Maurer, *Salvage-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinomrezidiv*. *Der Urologe*, 2020. **59**(11): p. 1392-1393.
41. Pisano, F., et al., *Salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: is there evidence of real benefit?* *World J Urol*, 2019. **37**(8): p. 1551-1556.
42. Tilki, D., et al., *Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy*. *J Urol*, 2015. **193**(2): p. 484-90.
43. Stolzenbach, L.F., S. Knipper, and T. Maurer, *[Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer]*. *Aktuelle Urol*, 2020. **51**(3): p. 258-264.
44. Suardi, N., et al., *Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years*. *Eur Urol*, 2015. **67**(2): p. 299-309.
45. Rigatti, P., et al., *Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography*. *Eur Urol*, 2011. **60**(5): p. 935-43.
46. Knipper, S., et al., *Metastases-yield and Prostate-specific Antigen Kinetics Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Comparison Between Conventional Surgical Approach and Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery*. *Eur Urol Focus*, 2019. **5**(1): p. 50-53.
47. Sivaraman, A., et al., *Can pelvic node dissection at radical prostatectomy influence the nodal recurrence at salvage lymphadenectomy for prostate cancer?* *Investig Clin Urol*, 2018. **59**(2): p. 83-90.
48. Mandel, P., et al., *Accuracy of (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for the Detection of Lymph Node Metastases Before Salvage Lymphadenectomy*. *Eur Urol Focus*, 2020. **6**(1): p. 71-73.
49. Bravi, C.A., et al., *Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought*. *Eur Urol*, 2020. **78**(5): p. 661-669.
50. Zattoni, F., et al., *Mid-term Outcomes Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Status Post-radical Prostatectomy*. *Eur Urol Focus*, 2016. **2**(5): p. 522-531.
51. Fossati, N., et al., *Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis*. *Eur Urol*, 2019. **75**(1): p. 176-183.
52. Horn, T., et al., *Single Lesion on Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography and Low Prostate-specific Antigen Are Prognostic Factors for a Favorable Biochemical Response to Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer*. *Eur Urol*, 2019. **76**(4): p. 517-523.

53. Claeys, T., et al., *Salvage pelvic lymph node dissection in recurrent prostate cancer: surgical and early oncological outcome*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 198543.
54. Hiester, A., et al., *Oncological outcome of patients treated with spot-specific salvage lymphnode dissection (sLND) for positron-emission tomography (PET)-positive prostate cancer (PCa) relapse*. World J Urol, 2019. **37**(10): p. 2081-2090.
55. Passoni, N.M., et al., *Utility of [11C]choline PET/CT in guiding lesion-targeted salvage therapies in patients with prostate cancer recurrence localized to a single lymph node at imaging: results from a pathologically validated series*. Urol Oncol, 2014. **32**(1): p. 38.e9-16.
56. Messing, E.M., et al., *Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy*. Lancet Oncol, 2006. **7**(6): p. 472-9.
57. Stolzenbach, L.F., et al., *Oncological outcomes of pathologically organ-confined, lymph node-positive prostate cancer after radical prostatectomy*. Urol Oncol, 2021. **39**(4): p. 234.e1-234.e7.
58. Briganti, A., et al., *Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 261-70.
59. Guo, X.X., et al., *Positive node burden rather than the number of removed nodes impacts survival in patients with node-positive prostate cancer*. Int J Clin Oncol, 2020. **25**(12): p. 2115-2121.
60. Heidenreich, A., Z. Varga, and R. Von Knobloch, *Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis*. J Urol, 2002. **167**(4): p. 1681-6.
61. Stone, N.N., R.G. Stock, and P. Unger, *Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques*. J Urol, 1997. **158**(5): p. 1891-4.
62. Epstein, J.I., G. Pizov, and P.C. Walsh, *Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy*. Cancer, 1993. **71**(11): p. 3582-93.
63. Rauscher, I., et al., *Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*. Eur Urol, 2018. **73**(5): p. 656-661.
64. Treglia, G., et al., *Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(5): p. 725-33.
65. Heidenreich, A., et al., *Management of positive lymph nodes following radical prostatectomy*. Arch Esp Urol, 2019. **72**(2): p. 182-191.
66. Karnes, R.J., et al., *Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography*. J Urol, 2015. **193**(1): p. 111-6.
67. Fossati, N., et al., *Underestimation of Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Assessing Tumor Burden in Prostate Cancer Nodal Recurrence: Head-to-Head Comparison of (68)Ga-PSMA and (11)C-Choline in a Large, Multi-Institutional Series of Extended Salvage Lymph Node Dissections*. J Urol, 2020. **204**(2): p. 296-302.
68. Zacho, H.D., et al., *68Ga-PSMA PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Prospective, 2-Center Study*. Clin Nucl Med, 2018. **43**(8): p. 579-585.
69. Fitzpatrick, C., O. Lynch, and L. Marignol, *(68)Ga-PSMA-PET/CT Has a Role in Detecting Prostate Cancer Lesions in Patients with Recurrent Disease*. Anticancer Res, 2017. **37**(6): p. 2753-2760.

70. Mena, E., et al., *Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(1): p. 4-11.
71. Evans, J.D., et al., *Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease*. Pract Radiat Oncol, 2018. **8**(1): p. 28-39.
72. Oderda, M., et al., *Is 11C-choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography Accurate to Detect Nodal Relapses of Prostate Cancer After Biochemical Recurrence? A Multicentric Study Based on Pathologic Confirmation from Salvage Lymphadenectomy*. Eur Urol Focus, 2018. **4**(2): p. 288-293.
73. Devos, G., et al., *Comparison of Peri-operative and Early Oncological Outcomes of Robot-Assisted vs. Open Salvage Lymph Node Dissection in Recurrent Prostate Cancer*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 781.
74. Rahbar, K., et al., *Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(12): p. 2055-2061.
75. Verburg, F.A., et al., *PSA levels, PSA doubling time, Gleason score and prior therapy cannot predict measured uptake of [68Ga]PSMA-HBED-CC lesion uptake in recurrent/metastatic prostate cancer*. Nuklearmedizin, 2017. **56**(6): p. 225-232.
76. Vinsensia, M., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT and Volumetric Morphology of PET-Positive Lymph Nodes Stratified by Tumor Differentiation of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2017. **58**(12): p. 1949-1955.
77. Maurer, T., et al., *99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer*. European Urology, 2019. **75**(4): p. 659-666.
78. Siriwardana, A., et al., *Initial multicentre experience of (68) gallium-PSMA PET/CT guided robot-assisted salvage lymphadenectomy: acceptable safety profile but oncological benefit appears limited*. BJU Int, 2017. **120**(5): p. 673-681.
79. Horn, T., et al., *[PSMA-radioguided surgery in localised recurrent prostate cancer]*. Urologe A, 2017. **56**(11): p. 1417-1423.
80. Rauscher, I., M. Eiber, and T. Maurer, *[PSMA-Radioguided Surgery for Salvage Lymphadenectomy in Recurrent Prostate Cancer]*. Aktuelle Urol, 2017. **48**(2): p. 148-152.
81. Herlemann, A., et al., *Salvage lymph node dissection after (68)Ga-PSMA or (18)F-FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients*. Oncotarget, 2017. **8**(48): p. 84180-84192.
82. Hanske, J., et al., *Salvage lymph node dissection in hormone-naïve men: How effective is surgery?* Urol Oncol, 2019. **37**(11): p. 812.e17-812.e24.
83. De Bruycker, A., et al., *PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 406.
84. Casamassima, F., et al., *Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients*. Tumori, 2011. **97**(1): p. 49-55.

## 7. Anhang

### 7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 – T-Stadium (T).....	24
Tabelle 2: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 – N-Stadium (N).....	24
Tabelle 3: TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 – M-Stadium (M).....	25
Tabelle 4: RPE-Charakteristika im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND.....	32
Tabelle 5: Die pelvine Lymphadenektomie der RPE im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND.....	32
Tabelle 6: Therapiemaßnahmen nach RPE im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND.....	35
Tabelle 7: Zeitliche klinische Faktoren im Verhältnis zum pathohistologischen Ergebnis der sLND.....	39
Tabelle 8: PSA-Werte in ng/ml sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND.....	43
Tabelle 9: Vergleich der PSA-Werte in ng/ml beim letzten Follow-up der Patienten mit negativer Pathologie in Abhängigkeit einer Radiotherapie nach sLND.....	43
Tabelle 10: Therapiemaßnahmen nach sLND sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND.....	46
Tabelle 11: Klinisches Rezidiv nach sLND sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND.....	48
Tabelle 12: Faktoren im PSMA-PET/CT sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND.....	50
Tabelle 13: Lokalisationen im PSMA-PET/CT sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND.....	51
Tabelle 14: Operationsmethode sortiert nach pathohistologischem Ergebnis der sLND.....	52
Tabelle 15: RPE-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51].....	54
Tabelle 16: sLND-Charakteristika im Vergleich mit Fossati et al. [51].....	56