

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c Axel Heidenreich

Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens von der  
Histologie und Lokalisation der Lymphknoten bei Salvage-  
Lymphadenektomie nach radikaler Prostatektomie

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

vorgelegt von Anna-Katharina Langerenken aus Osnabrück

promoviert am 13.11.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Gereon R.Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Prof. Dr. David Pfister

2. Gutachterin oder Gutachter:

(3. Gutachterin oder Gutachter:)

#### 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.

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

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 liegenden Datensatz wurde in der Uniklinik Köln von Herrn Prof. Dr. David Pfister zur Verfügung gestellt.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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.

Hamburg, den 08.07.2023

Unterschrift:

## **Danksagung**

Ohne die freundliche Unterstützung zahlreicher Personen hätte die vorliegende Dissertation nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erhaltene Hilfe möchte ich mich herzlich bedanken.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Axel Heidenreich, Direktor der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Köln, für die Möglichkeit eine Dissertation unter seiner Leitung durchführen zu können, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem meinem Doktorvater Prof. Dr. David Pfister, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis und enormer Hilfsbereitschaft unterstützt hat.

Bei meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich mich ganz herzlich für die liebevolle unermüdliche Unterstützung meines bisherigen Werdegangs bedanken.

# Inhalt

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>2 EINLEITUNG .....</b>  | <b>10</b> |
| 2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms .....  | 10        |
| 2.2 Symptomatik des Prostatakarzinoms .....  | 10        |
| 2.3 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms .....   | 11        |
| 2.4 Ausbreitung des Prostatakarzinoms .....  | 11        |
| 2.5 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms .....  | 12        |
| 2.5.1 Staging .....  | 12        |
| 2.5.2 Grading .....  | 13        |
| 2.6 Diagnostik des Prostatakarzinoms .....   | 15        |
| 2.6.1 Digital rektale Untersuchung .....   | 15        |
| 2.6.2 Prostata spezifisches Antigen (PSA) .....  | 15        |
| 2.6.3 Bildgebende Verfahren .....  | 16        |
| 2.6.4 Histologie .....   | 19        |
| 2.7 Prognose des Prostatakarzinoms .....   | 19        |
| 2.8 Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms .....                                    | 20        |
| 2.8.1 Radikale Prostatektomie (RP) .....   | 20        |
| 2.8.2 Radiotherapie .....  | 21        |
| 2.8.3 Aktives Beobachten .....   | 21        |
| 2.8.4 Hormonelle Therapie .....  | 22        |
| 2.8.5 PSMA-PET/CT als Grundlage für die Therapieauswahl .....                            | 23        |
| 2.8.6 Salvage-Lymphadenektomie (SLND) .....  | 24        |
| 2.9 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....                                       | 26        |
| <b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>   | <b>27</b> |
| 3.1 Patientenkollektiv .....   | 27        |
| 3.2 Analytierte Parameter .....  | 28        |
| 3.3 Unterteilung des Patientenkollektivs nach Lokalisation betroffener Lymphknoten ..... | 29        |
| 3.4 Statistische Analyse .....   | 30        |
| <b>4 ERGEBNISSE .....</b>  | <b>33</b> |
| 4.1 Patientenkollektiv .....   | 33        |
| 4.1.1 Gruppe mit pathologisch positiven Lymphknoten .....                                | 33        |
| 4.1.2 Gruppe ohne pathologisch positive Lymphknoten .....                                | 36        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.2      | Vergleich der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten.....          | 37        |
| 4.3      | Prostata-spezifische-Antigen-(PSA)-Veränderung – prä- vs. post-operativ ..... | 39        |
| 4.4      | Biochemisch rezidiv-(BCR)-freie Intervalle.....                               | 43        |
| 4.5      | Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier.....                                  | 45        |
| 4.6      | Überprüfung der Testgüte des Prognoseinstruments von Fossati et al.....       | 48        |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION.....</b>  | <b>50</b> |
| 5.1      | Zusammenfassung der Ergebnisse .....  | 50        |
| 5.2      | Vergleich der bekannten Datenlage .....                                       | 51        |
| 5.3      | Überprüfung des Prognoseinstruments von Fossati et al. ....                   | 52        |
| 5.4      | Gruppe ohne pathologisch positive Lymphknoten .....                           | 53        |
| 5.5      | Limitation und Studienkritik.....   | 53        |
| 5.6      | Schlussfolgerungen und Ausblick.....  | 55        |
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>   | <b>57</b> |
| <b>7</b> | <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>   | <b>63</b> |
| <b>8</b> | <b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>   | <b>64</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| A.     | Arteria   |
| ANOVA  | uni- und multivariate Varianzanalyse (engl. analysis of variance) |
| AUC    | area under the curve  |
| BCR    | Biochemisches Rezidiv   |
| ISUP   | International Society of Urology Pathology                        |
| KI     | Konfidenzintervall  |
| MRT    | Magnetresonanztomografie  |
| PET/CT | Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie                |
| ROC    | receiver-operating-characteristics                                |
| PSA    | Prostata-spezifisches Antigen                                     |
| PSMA   | Prostata-spezifisches Membranantigen                              |
| RP     | Radikale Prostatektomie   |
| SLND   | Salvage-Lymphadenektomie  |

# 1 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersucht die Auswirkungen der Lokalisation befallener Lymphknoten nach einer radikalen Prostatektomie (RP) auf das biochemisch-rezidiv-(BCR)-freie Intervall nach einer anschließenden Salvage-Lymphadenektomie (SLND). Hierbei sollte überprüft werden, ob sich die Lokalisation befallener Lymphknoten als prognostischer Faktor eignet, Patienten auszuwählen, bei denen eine SLND die weitere Behandlung (z. B. Radiotherapie, Androgen-Deprivation) verzögert, sodass deren Nebenwirkungen und Wirkungsabnahme möglichst lange vermieden werden können. Hierzu wurden die Daten von Patienten (N = 141) nach einer RP, die aufgrund von Positronen-Emissionschromatografie/Computertomografie-(PET/CT)-Befunden zwischen 2009 und 2019 in den Universitätskliniken Aachen und Köln eine SLND erhielten, retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden nach den pathologischen Befunden in zwei Gruppen (N = 98 pathologisch positive Lymphknoten, N = 43 pathologisch negative Lymphknoten) eingeteilt. Bei den Patienten mit pathologisch positivem Befund wurden weiter nach der Lokalisation der betroffenen Lymphknoten vier Gruppen unterschieden (fortgeschritten (N = 9), typisch (N = 74), atypisch (N = 5) und multifokal (N = 10)).

Die Subgruppen mit den verschiedenen Lokalisationen der betroffenen Lymphknoten unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Dauer des BCR-freien Intervalls. Insgesamt verzögerte jedoch die SLND die Anwendung weiterer Therapien und führte zu einer Abnahme des Wertes des Prostata-spezifisches-Antigens (PSA). Dies traf auch in den Fällen zu, in denen sich die im PET/CT vermutete Malignität pathologisch nicht bestätigte.

Weiterhin wurde das Prognoseinstrument von Fossati et al., welches unter Berücksichtigung der präoperativen Diagnostikerggebnisse des Patienten zur Einschätzung des anzunehmenden BCR-freien-Intervalls nach SLND erzeugt wurde, mit den vorliegenden Daten überprüft, um einen Cut-off-Wert zu definieren.

Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen und der geringen Subgruppenbesetzung erreichten die Unterschiede bezüglich der PSA-Wert-Senkung und der Dauer des BCR-freien Intervalls zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Lokalisation der Lymphknotenmetastasen keine statistische Signifikanz. Die erhobenen tendenziellen Unterschiede sollten in zukünftigen Studien mit größeren Kollektiven validiert werden.



Ein Fokus sollte dabei auf Patienten mit atypischer Lokalisation der Lymphknotenmetastasen liegen. Auf der Basis der vorliegenden Befunde lässt sich die potenzielle Eignung der Lokalisation befallener Lymphknoten als prädiktiven Faktor für die Auswahl von Patienten zur SLND weder bestätigen noch ausschließen.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms**

Das Prostatakarzinom ist laut Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institutes mit 22,7 % die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019). Im Jahr 2013 betrug die Zahl der Neuerkrankungen 59.620. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 71 Jahren. Bei Männern stellt das Prostatakarzinom die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Das Prostatakarzinom ist jährlich für etwa 13.000 Todesfälle in Deutschland verantwortlich. Laut dem Robert Koch-Institut verringerten sich die Erwerbstätigkeitsjahre 2008 in Deutschland durch das Prostatakarzinom um 12.000 (Barnes, Kraywinkel, Nowossadeck, Schönfeld, Starker, Wienecke, Wolf, 2016).

### **2.2 Symptomatik des Prostatakarzinoms**

Da das Prostatakarzinom im Frühstadium keine Symptome verursacht, wird die Erkrankung ohne Vorsorgeuntersuchungen häufig erst im Spätstadium diagnostiziert. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren treten in der Regel unspezifische Symptome auf. Beispielsweise lassen sich dysurische Beschwerden nicht von Symptomen, die durch eine benignen Prostatahyperplasie ausgelöst werden, differenzieren. Eine Hämatospermie, eine Urämie, ein Priapismus und rektale Wucherungen sind selten gewordene Auswirkungen fortgeschrittener Primärtumoren, die durch das Screening des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) häufig frühzeitig abwendbar sind.

Häufig treten Beschwerden erst durch eine Metastasierung in das Knochengewebe auf. In diesen Fällen leiden Patienten häufig unter starken Schmerzen unter anderem im unteren Rücken, Brustkorb und in der Hüfte. Aufgrund der resultierenden Fragilität des Knochengewebes kann es vermehrt zu Knochenbrüchen kommen. Parenchymatöse Metastasen, vornehmlich in Lunge und Leber, sind primär eher selten und zeigen sich erst im späteren Verlauf der Erkrankung (Kim, Grayhack, 2006).

## **2.3 Risikofaktoren des Prostatakarzinoms**

Der größte Risikofaktor für ein Prostatakarzinom ist das Alter; das Risiko einer Neuerkrankung liegt für Männer unter 35 Jahren bei 0,1 % und bei 75-Jährigen bei etwa 5 % (Robert-Koch-Institut, 2019).

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist eine entsprechende familiäre Disposition der Patienten. Sind bereits Vater und Bruder eines Patienten erkrankt, so ist sein Risiko um das 2,3-Fache im Vergleich zu Patienten ohne positive Familienanamnese erhöht (Chen, Page, Chen, Giovannucci, 2008). Insbesondere bei in jungem Alter auftretenden Prostatakarzinomen handelt es sich häufig um die hereditäre Form des Karzinoms. Hereditäre Formen betreffen 43 % der unter 55-jährigen Erkrankten mit einem Prostatakarzinom. Das Vererbungsmuster ist autosomal dominant (Walsh, Partin, 1997). Zu den potenziell erkrankungsfördernden Genen gehören Breast Cancer Gene 2 (BRCA2), Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC1) und Homöobox B13 (HOXB13) (Stone, 2019) (Dubey, Vanveldhuizen, Holzbeierlein, Tawfik, Thrasher, Karan, 2012) (Ewing, Ray, Lange, Zuhlke, Robbins, Tembe, . . . Cooney, 2012).

## **2.4 Ausbreitung des Prostatakarzinoms**

Zellen des Prostatakarzinoms verlassen den Karzinomverband meist über die perivascularalen Lymphspalten in Richtung der perineuralen Gebiete (Agaimy, Bauersfeld-Friemel, Bergmann, Bertz, Büttner-Herold, Grobholz, Gröne, Hartmann, Heitz, Helmchen, Helpap, 2016). Etwa 75 % der Karzinome weisen bei einer radikalen Prostatektomie (RP) eine perineurale Invasion auf. Die Ausbreitung des Prostatakarzinoms in das perineurale Gewebe ist entscheidend für die Prognose des Patienten. Das progressionsfreie 5-Jahresüberleben von Patienten mit perineuraler Invasion beträgt etwa 70 % und ohne eine solche Invasion etwa 94 % (Maru, Otori, Kattan, Scardino, Wheeler, 2001).

Neben der perineuralen Ausbreitung gehört das Ausmaß der befallenen Lymphknoten zu den wichtigsten prognostischen Faktoren. Die Identifizierung der befallenen Lymphknoten beeinflusst entscheidend die Auswahl der Therapie. Das Tumolvolumen, die Anzahl der Lymphknotenmetastasen und die extrakapsuläre Extension sind Indikatoren für die Aggressivität des Prostatakarzinoms (Cheng, Montironi, Bostwick, Lopez-Beltran, Berney, 2012).

Hämatogene Metastasen treten bevorzugt im Skelett, insbesondere im Bereich des Beckens und Wirbelsäule, auf. Auf hämatogenem Weg sind jedoch alle anderen Metastasierungen möglich (Agaimy et al., 2016).

## 2.5 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

### 2.5.1 Staging

Das Prostatakarzinom wird klinisch in vier Stadien eingeteilt. Die Einteilung richtet sich nach der etablierten TNM-Klassifikation und ermöglicht eine Risikoabschätzung für den individuellen Patienten (vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Tumorstadien nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Union for International Cancer Control, 2011)**

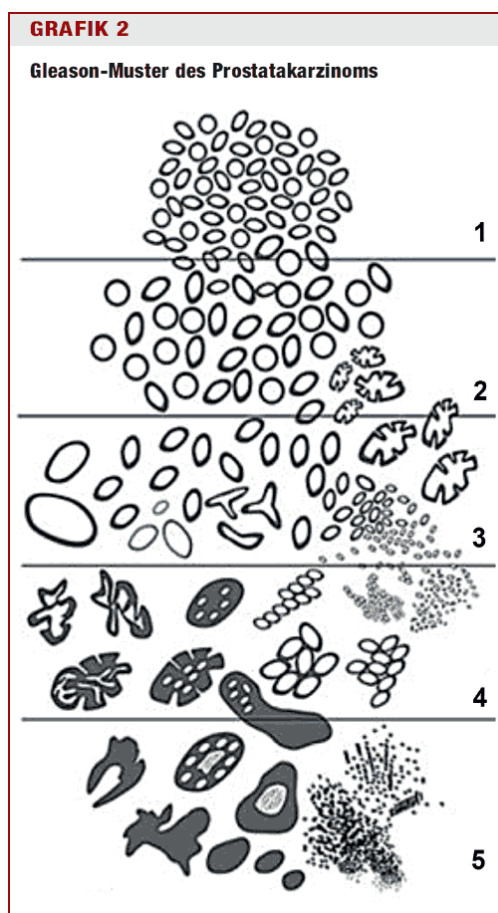
|                    |          |      |    |
|--------------------|----------|------|----|
| <b>Stadium I</b>   | T1, T2a  | N0   | M0 |
| <b>Stadium II</b>  | T2b, T2c | N0   | M0 |
| <b>Stadium III</b> | T3       | N0   | M0 |
| <b>Stadium IV</b>  | T4       | N0   | M0 |
|                    | T1–4     | N1   | M0 |
|                    | T1–4     | N0–1 | M1 |

*T = Ausdehnung des Primärtumors, N = Lymphknoten-Befall, M = Metastasierung*

Laut der Konsensus-Konferenz der International Society of Urology Pathology (ISUP) 2010 wird ein expandierendes extraprostatitisches Wachstum in das umliegende Gewebe als pT3a eingestuft. Ab diesem Stadium spricht man von einem lokal fortgeschrittenen Tumor. Dazu gehört die Perforation und das Einwachsen in die Kapselwand der Prostata. Aufgrund der unklar begrenzten Kapsel der Prostata sind patholo-

gische Fehleinschätzungen möglich. In seltenen Fällen ist auch intraprostatisch Fettgewebe nachweisbar. Insbesondere im vorderen Bereich und im Bereich des Apex ist die Kapsel nicht durchgehend aufgebaut, was die Stadienbestimmung erschwert.

Die Einteilung pT4 entspricht einer Invasion in die Harnblase, in das Rektum, in den externen Sphinkter, in die Beckenbodenmuskulatur oder in die Beckenwand. Eine lymphovaskuläre Invasion wird als Existenz von Tumorzellen in endothelumschlossenen Räumen ohne darunterliegende Muskelwände definiert (Magi-Galluzzi, Evans, Delahunt, Epstein, Griffiths, van der Kwast, . . . Humphrey, 2011).



**Abbildung 1: Fünf Gleason-Muster des Prostatakarzinoms (Schlomm, Sauter, 2016)**

## 2.5.2 Grading

### Gleason-Score

Das Grading des Prostatakarzinoms nach dem Gleason-Score wird vom Pathologen anhand der Morphologie und Anordnung der Prostatadrüsen festgelegt. Der Gleason-

Score enthält fünf Grade, die die Differenzierung im Vergleich zum Ausgangsgewebe der Prostata beschreiben (vgl. Abbildung 1).

Zur Berechnung des Gleason-Scores werden das primäre und sekundäre Gleason-Muster addiert. Dies entspricht bei Prostatektomien dem prozentual häufigsten und zweithäufigsten Gleason-Muster. Ist nur ein Gleason-Muster vorhanden, wird dieses zweifach gewertet. Der Gleason-Score gilt als bedeutender prognostischer Marker und wird zur Prognosestellung und Therapieentscheidung genutzt (Schlomm, Sauter, 2016).

### **International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014**

2005 nahm die ISUP eine neue Einteilung der Histologie des Prostatakarzinoms in Anlehnung an den Gleason-Score vor; diese Einteilung wurde 2014 in einer Konsenskonferenz modifiziert.

Unterschieden werden fünf Grade (vgl. Tabelle 2). Aufgrund dieser vereinfachten und deutlichen Klassifikation ist dieser Score für den klinischen Gebrauch geeigneter als der bisherige Gleason-Score mit einem Grading von 2 bis 10. Klinisch diagnostizierbare Zellveränderungen treten ab einem Gleason-Score von 6 auf, diese Patienten haben in der neuen Klassifikation einen Grad 1. Befunde mit einem Gleason-Score von 2 bis 5 werden beim Grading nicht berücksichtigt und werden nicht als Karzinome bezeichnet. In Zukunft sollen beide Scoring-Systeme in Kombination durch den Pathologen angegeben werden (Kristiansen, Egevad, Amin, Delahunt, Srigley, Humphrey, . . . Epstein, 2016).

**Tabelle 2: Vergleich Gleason-Score und Graduierungsgruppen der International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Kristiansen et al., 2016**

| <b>Gleason-Score</b> | <b>Graduierungsgrad nach ISUP 2014</b> |
|----------------------|--|
| 6                    | 1                                      |
| 3+4=7                | 2                                      |
| 4+3=7                | 3                                      |
| 8                    | 4                                      |
| 9-10                 | 5                                      |

## **2.6 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

### **2.6.1 Digital rektale Untersuchung**

Für die Diagnose eines Prostatakarzinoms werden mehrere Verfahren herangezogen. Eine suspekta digital rektale Untersuchung weist weder eine hohe Sensitivität noch eine hohe Spezifität für die Diagnose eines Prostatakarzinoms auf (Epstein, Antonio, Humphrey, 2011). Das palpable Prostatakarzinom wird als manifestes dorsoperipheres Karzinom bezeichnet. Inzidente, okkulte und latente Karzinome bleiben bei dieser Untersuchung klinisch unerkannt (Agaimy et al., 2016). Die durch die digital rektale Untersuchung diagnostizierten Prostatakarzinome befinden sich meist in einem weiter fortgeschrittenen Stadium als Prostatakarzinome, die durch den PSA-Wert entdeckt werden (Epstein, Walsh, Carmichael, Brendler, 1994). Im Vergleich zum Serum-PSA (17,9 %) weist die digital rektale Untersuchung (2,9–3,6 %) einen geringeren positiven Prädikationswert auf (Grubb, Pinsky, Greenlee, Izmirlian, Miller, Hickey, . . . Andriole, 2008). Bis zu 44 % der bei einer RP und anschließender pathologischer Aufarbeitung bestätigten Prostatakarzinome wurden durch die digital rektale Untersuchung nicht erkannt. Dennoch ist für die klinische Einschätzung im Rahmen der Diagnostik eine digitale rektale Untersuchung vorzunehmen. Die Kombination der beiden Methoden erhöht die Nachweisrate organbegrenzter Erkrankungen im Vergleich zu einer alleinigen digitalen rektalen Untersuchung um bis zu 78 % (Catalona, Richie, Ahmann, Hudson, Scardino, Flanigan, . . . Southwick, 1994).

### **2.6.2 Prostata spezifisches Antigen (PSA)**

Beim PSA handelt es sich um ein Enzym, das an der Verflüssigung des Samenkoagulats durch die Spaltung von Semenogelin beteiligt ist. Diese Verflüssigung erhöht die Motilität der Spermien (de Lamirande, 2007). Die physiologische PSA-Konzentration im Serum ist altersabhängig. Der früher verwendete und in einigen Laboren weiter genutzte Grenzwert von 4 ng/ml sollte keine Anwendung mehr finden. Steigt der PSA-Wert über den altersspezifischen Schwellenwert, sollte eine Prostatabiopsie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (AWMF)), 2019). Eine PSA-Erhöhung ist nicht spezifisch für ein Prostatakarzinom, sondern kommt auch bei benignen Prostatahyperplasien oder bei einer

Entzündung des Prostatagewebes vor (Eastham, 2017). Ein Anstieg wird auch nach einer digital rektalen Untersuchung, Prostatamassage oder einem transrektalen Ultraschall beobachtet. Die Rückkehr zum Ausgangsspiegel kann mehrere Wochen dauern (Yuan, Coplen, Petros, Figenshau, Ratliff, Smith, Catalona, 1992). Inzwischen wurden verschiedene Bewertungsvarianten für den PSA-Wert eingeführt. Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 2 ng/ml/Jahr gilt als Zeichen eines aggressiven Wachstums. Bei diesem unphysiologischen Anstieg besteht der Verdacht auf ein Karzinom, sodass eine weitere Diagnostik mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und Biopsie der Prostata empfohlen wird (D'Amico, Chen, Roehl, Catalona, 2004).

Zur Unterscheidung zwischen einer benignen Prostatahyperplasie und einer malignen Entität wird der PSA-Quotient herangezogen. Dieser ergibt sich aus dem freien PSA im Verhältnis zum Gesamt-PSA. Bei einem Prostatakarzinom wird mehr PSA gebunden wodurch der Quotient sinkt. Ein höherer PSA-Quotient weist dagegen auf eine benigne Prostatahyperplasie hin (Thomas, Melchior, 2019). Ein weiterer diagnostischer Parameter ist die PSA-Dichte (PSA-Density). Hierbei wird die PSA-Konzentration auf das im Ultraschall oder MRT gemessene Volumen der Prostata bezogen. Da bei einem malignen Prozess die PSA-Ausschüttung pro Volumen um ein Vielfaches größer ist als bei einer benignen Veränderung, ist eine Differenzierung mittels Dichteberechnung möglich (Fröhner, Grubmüller, Klatte, Kunath, Miller, Otto, . . . Wullich, 2020). Bisherige Studien legten den Cut-off Wert der PSA-Dichte zur Differenzierung eines kastrationssensitiven Prostatakarzinoms bei Patienten mit einem erhöhten PSA-Wert (>4 ng/ml) auf >0,10 ng/ml (ohne Biopsiebefund) und >0,15 ng/ml (negativer Biopsiebefund) fest (Bruno, Falagario, d'Altilia, Recchia, Mancini, Selvaggio, . . . Carrieri, 2021).

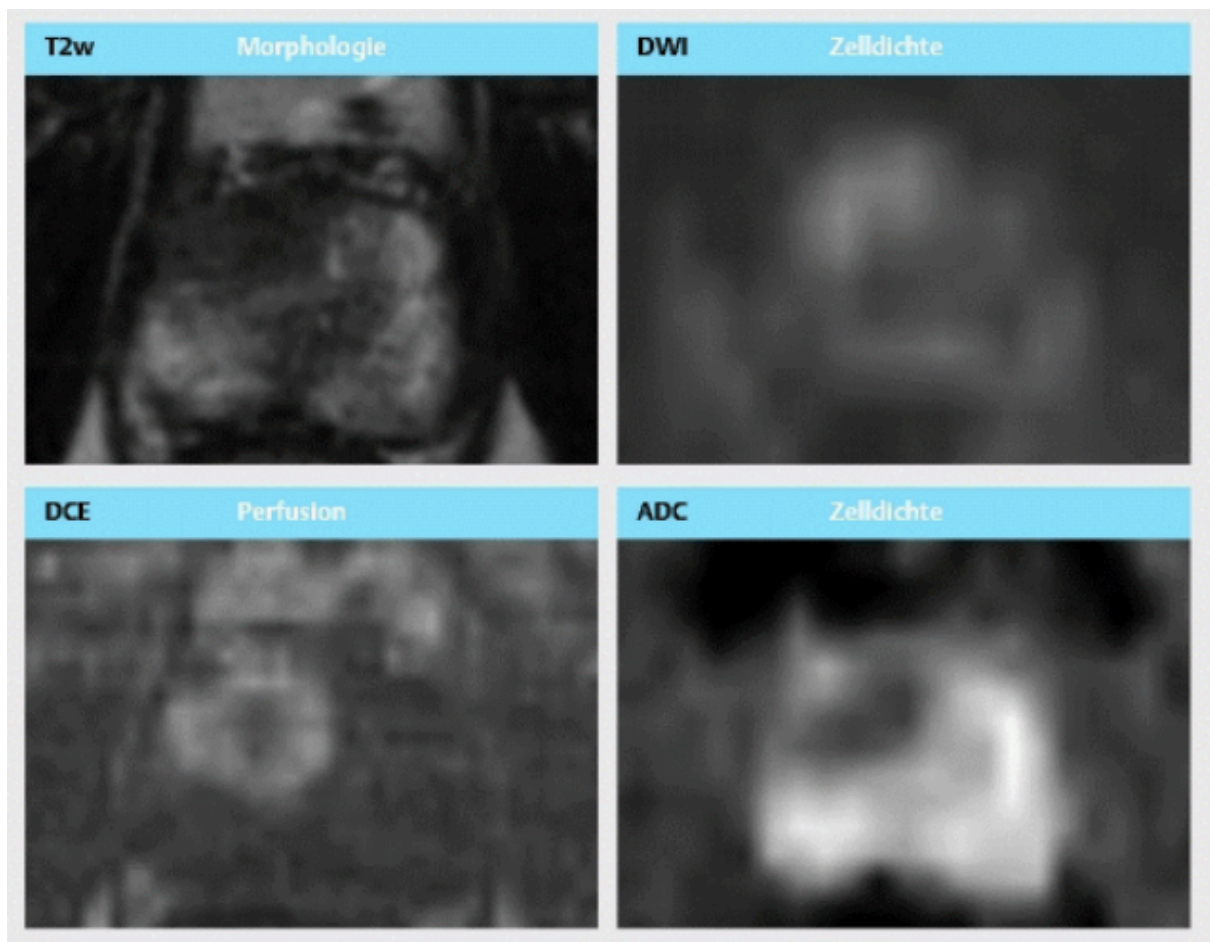
### **2.6.3 Bildgebende Verfahren**

#### **Multiparametrische Magnetresonanztomografie (MRT)**

Zur bildgebenden Diagnostik des Prostatakarzinoms und etwaiger Metastasierungen stehen die multiparametrische MRT und die Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET/CT) mit PSA-Liganden zur Verfügung.



Die multiparametrische MRT wird zur Identifikation tumorsuspekter Areale oder bei bekannten Karzinomen zum Tumorstaging genutzt. Für die Untersuchung werden Magnetresonanztomografen benötigt, die eine Feldstärke von 1,5 oder 3 Tesla erzeugen können. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltet drei MRT-Sequenzen. Dazu gehören eine T2-Gewichtung (T2w) zur Differenzierung der Morphologie und zur Bestimmung der Tumorausbreitung, eine diffusionsgewichtete Einstellung (DWI) zur Einschätzung der Zelldichte und eine kontrastmittelverstärkte, dynamische MRT zur Beurteilung der Vaskularisation. Charakteristische Eigenschaften des Prostatakarzinoms zur Abgrenzung von anderen Entitäten sind ein hypodenses T2-Signal, ein hyperintenses Signal bei der Diffusionsgewichtung bei hohem b-Wert, einem Sequenzparameter, der proportional zu Dauer, Amplitude und zeitlichem Ablauf der Diffusionsgradienten ist, sowie eine schnelle früharterielle Kontrastmittelaufnahme (vgl. Abbildung 2) (Schlemmer, 2017).



**Abbildung 2: Beispielhafte multiparametrische Prostata-Magnetresonanztomografie (MRT) bei einem Prostatakarzinom (Schlemmer, 2017)**

*T2w = T2-Gewichtung, DWI = diffusionsgewichtete Sequenz, DCE = Dynamic Contrast Enhanced, ADC = Apparent Diffusion Coefficient*

Für die Detektion von Prostatakarzinomen weist die multiparametrische MRT eine Sensitivität von 74 % (95%-Konfidenzintervall-(KI) 0,66–0,81 %) und eine Spezifität von 88 % (95%-KI 0,82–0,92 %) auf (de Rooij, Hamoen, Futterer, Barentsz, Rovers, 2014). Laut einer Studie von Panebianco et al. beträgt die Sensitivität einer kombinierten Untersuchung von Protonenmagnetresonanztomographie und der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen mit einer Größe von 5–7,2 mm bzw. 7,6–19,4 mm 92 % bzw. 94 % und die Spezifität 75 % bzw. 100 % (Panebianco, Sciarra, Lisi, Galati, Buonocore, Catalano, . . . Passariello, 2012).

Zur Vermeidung falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse sollten stets das klinische Bild, der PSA-Wert im Serum und dessen Dynamik sowie Ergebnisse vorhandener Prostatabiopsien einbezogen werden (Schlemmer, 2017).

### **PSMA-PET/CT**

Eine weitere diagnostische Möglichkeit im Bereich der bildgebenden Verfahren ist eine Kombination aus der PET und CT.

Bei der PET wird dem Patienten ein radioaktiv markierter Tracer intravenös zugeführt. Die ausgesendete Strahlung wird mittels mehrerer, um den Patienten herum orientierter Detektoren gemessen. Hierbei wird die Gamma-Strahlung, die durch die Wechselwirkung zwischen Positronen und Elektronen entsteht und in entgegengesetzter Richtung ausgesendet wird, detektiert. Lediglich zeitgleich detektierte Signale werden ausgewertet, wodurch die Streustrahlung minimiert wird und sich die Präzision der Methode erhöht (Beyer, 2009). Im Rahmen des Primärstaging eines Prostatakarzinoms weist die Prostata-spezifische Membranantigen-(PSMA)-PET/CT (siehe Kapitel 1.8.5) eine deutlich höhere Genauigkeit im Vergleich zur konventionellen Diagnostik mittels CT und Skelettszintigrafie (92 % vs. 65 %) auf (van der Sar, van Kalmthout, Lam, 2020). Bei der Diagnostik von Metastasen eines Prostatakarzinoms zeigt die PSMA-PET-CT im Vergleich zur konventionellen Bildgebung eine höhere Sensitivität (85 % (95%-KI 74–96 %) vs. 38 % (95%-KI 24–52 %)) und Spezifität (98 % (95%-KI 95–100 %) vs. 91 % (95%-KI 85–97 %)) und damit eine höhere diagnostischen Genauigkeit (Hofman, Lawrentschuk, Francis, Tang, Vela, Thomas, . . . Murphy, , 2020).

#### **2.6.4 Histologie**

Histologisch präsentiert sich das Prostatakarzinom variabel. Typischerweise finden sich jedoch epitheliale drüsig differenzierte Neoplasien (Agaimy et al., 2016). Hauptkriterien, die für die histologische Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms erfüllt sein müssen, sind Kernveränderungen, fehlende Basalzellschichten, Mitosen, Nervenscheideninvasionen, kollagene Mikroknötchen und glomeruloide Proliferationen. Häufig ist eine hochgradige prostatistische intraepitheliale Neoplasie (HGPIN) parallel abgrenzbar. Zusätzliche Nebenkriterien sind eine gestörte Histoarchitektur, pathologische Sekretprodukte, Zytoplasmaveränderungen und ein Ausschluss benigner mikroazinärer Proliferationen. Allgemein ist für eine histologische Sicherung der Diagnose Prostatakarzinom eine Stanzbiopsie der Prostata mit einer Mindestanzahl von 12 Einzelproben aus sechs verschiedenen Entnahmestellen erforderlich (Bostwick, 1997).

Neben dem epithelialen Adenokarzinom, das die häufigste Prostatakarzinomform darstellt, existieren zahlreiche Varianten. Zu den verbreiteten Entitäten gehört das muzine Adenokarzinom mit kribiform angelegtem Wachstumsmuster und stark muzinösen Zellanteilen. Histologisch abgrenzbar sind auch Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung. In den meisten Fällen gibt es klinisch keine Anzeichen für eine ausgeprägte Hormonausschüttung (Mills, Carter, Greenson, 2004). Abzugrenzen davon ist das kleinzellige neuroendokrine Prostatakarzinom, das eine seltene und hochaggressive Entität darstellt, die dem kleinzelligen Bronchialkarzinom gleicht (Bonkhoff, 2005). Weiter gehören die sarkomatoiden, die duktaalen und die siegelringzelligen Karzinome, welche mittels PSMA immunhistochemisch der Prostata zugeordnet werden können, zu den selten vorkommenden Varianten (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (AWMF)), 2021).

### **2.7 Prognose des Prostatakarzinoms**

Die 5-Jahres-Überlebensraten hängen beim Prostatakarzinom vom Tumorstadium ab. In den Stadien I–III sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht signifikant. Das Stadium IV liegt vor, sobald Lymphknoten-Metastasen und eine Infiltration in Nachbar-

strukturen vorhanden sind. Bei einem Stadium IV mit oder ohne lymphogene Metastasierung sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 90 % und bei Fernmetastasierung auf 30 % (Barnes et al., 2016).

## **2.8 Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms**

Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen beim Prostatakarzinom sind nach Abwägung im Einzelfall auszuwählen. Die verschiedenen Therapieoptionen schränken die Lebensqualität der Patienten unterschiedlich ein (Barnes et al., 2016). Im Folgenden werden leitliniengerechte Behandlungsmöglichkeiten, die auch kombiniert werden können, sowie deren Nebenwirkungen erläutert.

### **2.8.1 Radikale Prostatektomie (RP)**

Die RP ist ein häufig durchgeführter Eingriff bei Prostatakarzinomen. Unabhängig vom Zugangsweg (z. B. suprapubisch, laparoskopisch, daVinci-assistiert) zielt die RP darauf ab, die Prostata inklusive Kapsel, Samenblase und Endstücke der Samenleiter zu entfernen. Eine begleitende Lymphadenektomie sollte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Lymphknoten-Metastasen durchgeführt werden. Das notwendige Ausmaß der Lymphadenektomie ist aktuell noch nicht vollständig geklärt. Da die diagnostische Sicherheit mit dem Ausmaß der Resektionsareale korreliert, wird von den Leitlinien aktuell eine extendierte Lymphadenektomie unter Einschluss der Arteria (A.) iliaca externa, A. iliaca interna und Fossa obturatoria empfohlen. Ein erhöhtes Risiko liegt bei Patienten ab einem intermediären Prostatakarzinom vor, bei Patienten mit günstigen Tumorparametern sollte die Indikation zur Lymphadenektomie in Abhängigkeit von der Tumorlast in den Biopsien gestellt werden (Gasser, Sulser, Fichtner, Stief, Thüroff, 2004). Die Robotor-assistierte daVinci-Operationsmethode verdrängt zunehmend konventionelle laparoskopische oder offene Eingriffe (Friedrich, Steiner, Popken, 2013). Zu den möglichen postoperativen Folgen der RP zählen insbesondere eine Harninkontinenz und Erektionsstörungen (Barnes et al., 2016). Komplikationen, meist Wundheilungsstörungen, Harnverhalt oder lagerungsbedingte Druckstellen, traten in

einer Studie von Selbherr bei offenen chirurgischen Eingriffen bei etwa 26 % der Patienten auf und bei Verwendung der daVinci-Operationsmethode bei etwa 19 %. Die häufigste Komplikation bei einer offenen Prostatektomie ist mit 8 % die symptomatische Lymphozele; bei der daVinci-Methode sind weniger als 1 % der Patienten betroffen (Selbherr, 2013).

### **2.8.2 Radiotherapie**

Die Optionen der Radiotherapie sind vielfältig. Zu den wesentlichen Varianten zählen die perkutane Bestrahlung für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Karzinome, die Brachytherapie mit Seeds für lokale Veränderungen mit niedrigem Risiko und ein Afterloading für lokal fortgeschrittene Veränderungen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft , Deutsche Krebshilfe (AWMF)), 2019) (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft , Deutsche Krebshilfe (AWMF)), 2021).

Bei der Radiotherapie sind ähnliche Komplikationen wie bei der RP möglich. Jedoch ist die kurzfristige Harn- und Darmfunktion stärker beeinträchtigt. Weitere Folgen sind vermehrte Krankenhausaufenthalte und notwendige chirurgische Operationen (Wallis, Glaser, Hu, Huland, Lawrentschuk, Moon, . . . Nam, 2018). Patienten, die sich einer Radiotherapie unterzogen haben, zeigen ein signifikant höheres Risiko für Blasen- und Rektumkarzinome (Wallis, Mahar, Choo, Herschorn, Kodama, Shah, . . . Nam, 2016).

### **2.8.3 Aktives Beobachten**

Das aktive Beobachten besteht aus der Überwachung des Serum-PSA-Wertes und des lokalen Befunds im Verlauf sowie aus regelmäßigen Biopsien der Prostata. Dieses Verfahren wird lediglich für Patienten der Niedrigrisiko-Kategorie empfohlen (Epstein et al., 1994). Durch die verbesserte Bildgebung können mit dem MRT weitere Biopsien vermieden werden.

Problematisch ist, dass das aktive Beobachten bei den Patienten häufig zu psychischen Belastungssituationen führt (Barnes et al., 2016). Außerdem sind Fehlklassifikationen möglich, die Patienten fälschlicherweise dem aktiven Beobachten zuführen. Der Anteil der Fehlklassifikationen hängt von der Bandbreite der Kriterien ab, die ein Patient für dieses Verfahren aufweisen muss (Suardi, Capitanio, Chun, Graefen, Perrotte, Schlomm, . . . Karakiewicz, 2008).

#### **2.8.4 Hormonelle Therapie**

Die Androgen-Blockade führt bei Therapiebeginn zur Tumorregression, da Androgene zu den stärksten Proliferationsfaktoren für Prostatakarzinome gehören. Häufig entwickeln sich jedoch Resistenzmechanismen, die die Hemmung des Androgen-Rezeptors unterlaufen. Dazu zählen die Amplifikation des für den Androgen-Rezeptor kodierenden Gens oder die Aktivierung Androgen-spezifischer Signalwege unter Umgehung des Androgen-Rezeptors (Saraon, Jarvi, Diamandis, 2011). Die Androgen-Rezeptorexpression gilt als Marker für ein aggressives Wachstum des Prostatakarzinoms. Eine hohe Androgen-Rezeptorexpression ist mit einem Anstieg des Gleason-Scores, Lymphknotenmetastasen und einem extrakapsulären Wachstum vergesellschaftet. Daraus folgend korreliert sie ebenso mit der Verkürzung der Zeit zum biochemischen Rezidiv (BCR) (Li, Wheeler, Dai, Frolov, Thompson, Ayala, 2004). Eine PSA-Verdopplungszeit von drei Monaten oder ein PSA-Wert  $\geq 5$  ng/ml erwiesen sich im Rahmen einer Androgen-Entzugstherapie als Indikatoren für einen schnellen Progress der Erkrankung (Ravi, Karnes, Rangel, Pagliaro, 2018).

Aufgrund der begrenzten Langzeitwirkung der Androgen-Entzugstherapie durch Adaptation der Prostatakarzinome wird diese lediglich als palliative Therapie erwogen und nicht als Alleintherapie mit kurativem Einsatz eingesetzt (Maru, Uchino, Osawa, Chiba, Mouri, Sazawa, 2018).

Zusätzlich zeichnet sich die hormonelle Therapie durch zahlreiche Nebenwirkungen aus. Aufgrund der resultierenden Störungen des Lipid-, Glucose-, Knochen- und Muskelmetabolismus können Dyslipidämien, Hyperglykämien, Osteoporose und Sarkope-

nien auftreten (Mitsuzuka, Arai, 2018). Diese Stoffwechselstörungen erhöhen das Risiko für die Patienten an Diabetes mellitus zu erkranken oder Frakturen zu erleiden (Alibhai, Duong-Hua, Sutradhar, Fleshner, Warde, Cheung, Paszat, 2009).

### **2.8.5 PSMA-PET/CT als Grundlage für die Therapieauswahl**

Zur Detektion von Prostatakarzinomen mittels PET/CT wird als Tracer PSMA (Glutamat-Carboxypeptidase II) oder Cholin eingesetzt. PSMA wird in nahezu allen Adenokarzinomen der Prostata exprimiert. Mittels der PSMA-PET wird nicht-invasiv die dreidimensionale Verteilung der PSMA-Liganden ermittelt. Zusätzlich erhöht die CT die räumliche Auflösung und lokalisiert präzise metastasierte Lymphknoten (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., 2019).

In der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms wird der PSMA-PET ein hoher Stellenwert beigemessen. Die hohe Diagnosesicherheit bei aggressiven Prostatakarzinomen mit hoher PSMA-Expression erlaubt eine zielgenauere Kategorisierung innerhalb der TNM-Klassifikation (Hoffmann, Wieler, Smolka, Schmelz, Waldeck, 2018).

Die Präzision des PSMA-PET/CT hängt von der Lokalisation der untersuchten Lymphknoten ab. Die [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT zeigt mit 92 % ein hohen positiven Vorhersagewert für metastasierte Lymphknoten. Der negative Vorhersagewert liegt bei 86–98 %, die Sensitivität bei 72–100 % und die Spezifität bei 96–100 %. Die Größe der Lymphknotenmetastasen ist für die Detektionsrate entscheidend. Die mediane Größe falsch-negativer Lymphknoten beträgt im [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT 3,4 mm, die der richtig-positiven 7,2 mm (Abufaraj, Grubmuller, Zeitlinger, Kramer, Seitz, Haitel, ..., Hartenbach, 2019). Bei einer Ga-68-PSMA-11 PET/CT liegt die mediane Größe falsch-negativer Lymphknotenmetastasen in definierten Sublokalisationen bei 1,3 mm und die richtig-positiver Lymphknotenmetastasen bei 5,5 mm. Für eine Detektionsrate von  $\geq 90$  % sollte die Metastase  $\geq 4,5$  mm betragen (vgl. Tabelle 3) (Jilg, Drendel, Rischke, Beck, Vach, Schaal, . . . Meyer, 2017). Studien belegen auch im Rahmen der Rezidiv-Diagnostik die vorteilhaften Eigenschaften des PSMA-PET. So liegt die Detektionswahrscheinlichkeit bei einem PSA-Wert von 0,2 ng/ml bei 48 %, bei einem Wert von 0,5 ng/ml bei 56 % und bei einem Wert von 1,0 ng/ml bei 70 % (Perera, Papa, Christidis, Wetherell, Hofman, Murphy, . . . Lawrentschuk, 2016). Damit ist die PSMA-

PET in Kombination mit einer CT derzeit die effizienteste und präziseste Methode zur Lokalisation befallener Lymphknoten vor einer Salvage-Lymphadenektomie (SLND).

**Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, positive sowie negative Vorhersagewerte und diagnostische Präzision der PSMA-11-PET/CT bei 65 Patienten – regionale und subregionale Analysen (Abufaraj et al., 2019).**

|   | Sensitivity (95% CI), % | Specificity (95% CI), % | Positive predictive value (95% CI), % | Negative predictive value (95% CI), % | Diagnostic accuracy (95% CI), % |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Regional analysis                         |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Pelvic (right)                            | 94.6 (81.8–99.3)        | 96.4 (81.7–99.9)        | 97.2 (83.6–99.6)                      | 93.1 (77.8–98.1)                      | 95.4 (87.1–99)                  |
| Pelvic (left)                             | 100 (90.5–100)          | 96.4 (81.7–99.9)        | 97.4 (84.4–99.6)                      | 100                                   | 98.5 (91.7–100)                 |
| Presacral                                 | 90.9 (70.8–98.9)        | 97.7 (87.7–99.9)        | 95.2 (74.2–99.3)                      | 95.5 (84.8–98.8)                      | 95.4 (87.1–99)                  |
| Retroperitoneal                           | 72.7 (39–93.9)          | 100 (93.4–100)          | 100                                   | 94.7 (87.3–97.9)                      | 95.4 (87.1–99)                  |
| Subregional analysis                      |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Common iliac                              |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Right                                     | 65 (40.8–84.6)          | 97.8 (88.2–99.9)        | 92.9 (64.6–98.9)                      | 86.3 (77.6–92)                        | 87.7 (77.2–94.5)                |
| Left                                      | 78.6 (49.2–95.3)        | 98 (89.6–100)           | 91.7 (60.8–98.7)                      | 94.3 (85.9–97.9)                      | 93.9 (85–98.3)                  |
| External iliac                            |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Right                                     | 80 (51.9–95.7)          | 100 (92.3–100)          | 100                                   | 94.3 (85.8–97.9)                      | 95.4 (87.1–99)                  |
| Left                                      | 92.9 (66.1–99.8)        | 98 (89.6–100)           | 92.9 (65–98.9)                        | 98 (88.3–99.7)                        | 96.9 (89.3–99.6)                |
| Internal iliac                            |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Right                                     | 95 (75.1–99.9)          | 100 (92–100)            | 100                                   | 97.8 (86.7–99.7)                      | 98.4 (91.6–100)                 |
| Left                                      | 87 (66.4–97.2)          | 100 (91.6–100)          | 100                                   | 93.3 (83–97.6)                        | 95.4 (87.1–99)                  |
| Obturator                                 |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Right                                     | 89.5 (66.9–98.7)        | 100 (92.3–100)          | 100                                   | 95.8 (86.1–98.8)                      | 96.9 (89.3–99.6)                |
| Left                                      | 84.2 (60.4–96.6)        | 100 (92.3–100)          | 100                                   | 93.9 (84.4–97.7)                      | 95.4 (87.1–99)                  |
| External, internal and obturator combined |                         |                         |                                       |                                       |                                 |
| Right                                     | 97.1 (84.7–99.9)        | 100 (88.8–100)          | 100                                   | 96.9 (81.8–99.5)                      | 98.5 (91.7–100)                 |
| Left                                      | 100 (90.3–100)          | 96.6 (82.2–99.9)        | 97.3 (84–99.6)                        | 100                                   | 98.5 (91.7–100)                 |

$p < 0.001$ , Fisher's exact test among all regions and subregions

CI = Konfidenzintervall, PET/CT = Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie, PSMA = Prostata-spezifische Membranantigen-(PSMA)

## 2.8.6 Salvage-Lymphadenektomie (SLND)

Im Einzelfall ist eine Erweiterung des Behandlungsspektrums bei Rezidiven durch lokale Therapieoptionen wie die SLND möglich. Die SLND ist bei biochemischen Rezidiven mit positivem Befund im Cholin-PET oder PSMA-PET indiziert. In Abhängigkeit vom Tumorstadium, Lymphknoten-Status, PSA-Wert und vom Gleason-Score zeigen bis zu 30 % der Patienten nach RP ein solches BCR (Randazzo, 2017). Nach einer Radiotherapie aufgrund des BCR betrug das BCR-freie Intervall bei 67% der Patienten mindestens 36 Monate (Do, Parker, Do, Tran, Do, Dolkar, 1998). Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos durch die Androgen-Entzugstherapie, vor allem bei präexistierenden kardiovaskulären Ereignissen, sollte optional eine SLND zur Rezidiventfernung in Betracht gezogen werden, um die Systemtherapie zu verzögern (Gandaglia,



Sun, Popa, Schiffmann, Trudeau, Shariat, . . . Karakiewicz, 2015). In einer Studie zeigten etwa 45 % der Männer, bei denen die Diagnostik nach der totalen Prostatektomie mittels 11C-Cholin-PET/CT erfolgte, ein dreijähriges BCR-freies Intervall nach der SLND ohne eine weitere Therapie (Karnes, Murphy, Bergstralh, DiMonte, Cheville, Lowe, . . . Kwon, 2015).

Bei der SLND werden bei der in der Bildgebung auffälligen Seite die Lymphknoten entlang des Abflussgebietes entfernt (vgl. Abbildung 3).

Für eine gezieltere Resektion kann präoperativ eine Markierung kleiner befallener Lymphknoten mittels radioaktiver oder fluoreszierender PSMA-Tracer erfolgen (Derks, Lowik, Sedelaar, Gotthardt, Boerman, Rijpkema, . . . Heskamp, 2019).

Als prädiktive Faktoren für ein BCR nach einer SLND wurden bisher der Gleason-Score, die Zeit zwischen der RP und dem PSA-Progress, eine Hormontherapie-Gabe bei PSA-Anstieg nach RP, eine retroperitoneale Tracer-Akkumulation bei der PET/CT, die Anzahl an positiven Lymphknoten bei der PET/CT und der PSA-Wert bei der SLND identifiziert. Auf der Basis dieser Faktoren erstellten Fossati et al. ein Instrument zur Identifizierung von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der SLND profitieren (Fossati, Suardi, Gandaglia, Bravi, Soligo, Karnes, . . . Briganti, 2019). Auch Jilg et al. bestätigten einen Gleason-Score von 8 und 9, retroperitoneale befallene Lymphknoten und ein nicht vollständig rezidivierter PSA-Wert nach der SLND als prädiktive Faktoren für ein Rezidiv (Jilg, Rischke, Reske, Henne, Grosu, Weber, 2012).

In einer Studie betrug das BCR-freie Intervall nach einer SLND bei 23–64 % der Patienten zwei Jahre und bei 6–31 % der Patienten fünf Jahre (Ploussard, Gandaglia, Borgmann, de Visschere, Heidegger, Kretschmer, . . . Briganti, 2019). Zusätzlich kann bei einem Progress eine Radiotherapie angeschlossen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (AWMF)), 2019). Durch eine Kombination der SLND mit einer lokalen adjuvanten Radiotherapie lässt sich das progressionsfreie Überleben verlängern. In der Studie von Rischke et al. stieg das metastasenfreie 5-Jahres-Überleben im Bereich der zuvor behandelten Region bei Patienten mit einer solchen Kombinationsbehandlung im Vergleich zu einer nur mit SLND behandelten Kontrollgruppe um 44,4 % an. Bei der Beurteilung aller Metastasen, innerhalb und außerhalb der zuvor behandelten Region, lag das metastasenfreie 5-Jah-

res-Überleben bei 15,4 % bei alleiniger SLND und bei 34,3 % bei zusätzlicher adjuvanter Radiotherapie (Rischke, Schultze-Seemann, Wieser, Kronig, Drendel, Stegmaier, . . . Jilg, 2015).

Durch eine SLND ist es möglich die Androgen-Entzugstherapie zu verzögern, die gesundheitlichen Kosten zu verringern, die Morbidität zu senken und die Lebensqualität der Patienten zu steigern. Dadurch stellt die SLND für ausgewählte Patienten eine interessante Therapieoption dar (Randazzo, 2017).

## **2.9 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Patienten zu identifizieren, die in besonderem Maße von einer nach einer RP durchgeführten SLND über eine verlängerte BCR-freie Überlebenszeit profitieren. Bisher wurde für die Indikation zu einer SLND die Tumorcharakteristik herangezogen. Wenn möglich soll eine Handreichung für Operateure erstellt werden, die die Auswahl geeigneter Patienten in Abhängigkeit von der Rezidiv-Lokalisation in den Lymphknoten verbessert.

Die klassische Metastasierung des Prostatakarzinoms betrifft iliakale sowie obturatorische Lymphknoten-Bereiche. Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit einer solchen klassischen Lymphknotenmetastasierung oder mit einer Lymphknotenmetastasierung in anderen Bereichen sich hinsichtlich ihrer Prognose sowie hinsichtlich des Outcomes nach einer SLND unterscheiden.

In der vorliegenden Untersuchung soll daher die BCR-freie Überlebenszeit nach einer RP und anschließender SLND in Abhängigkeit von der Lokalisation der Lymphknoten-Rezidive analysiert werden.

Als Hypothese wurde angenommen, dass Patienten mit einer weniger progressiven Ausbreitung der Lymphknoten-Metastasen eher von einer SLND im Sinne eines längeren BCR-freien und damit behandlungsfreien Intervalls profitieren.

Zudem wurde als Hypothese festgehalten, dass die SLND aufgrund der Entfernung von Tumorgewebe zu einer Verringerung des postoperativen PSA-Wertes führt.

Im Anschluss sollen die Patientendaten genutzt werden, um das prognostische Instrument von Fossati et al. (s. Kapitel 1.8.6) zur Auswahl der Patienten, die von einer SLND profitieren, auf seine Testgüte hin zu untersuchen.

### **3 Material und Methoden**

Die vorliegende Untersuchung basiert auf retrospektiven klinischen Daten des Universitätsklinikums der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen und des Universitätsklinikums Köln. Die Daten wurden den Einträgen in OR-BIS, Arztbriefen, Befunden oder den Angaben der Patienten bzw. der behandelnden ÄrztInnen (vgl. Tabelle 4) entnommen. Als Ethikvotum diente die Selbsterklärung zu retrospektiven Forschungsprojekten gemäß Anhang 5 der Promotionsordnung der Universität zu Köln.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In der Studie wurden retrospektiv die Daten von Patienten analysiert, bei denen im Zeitraum von 2009 bis 2019 eine SLND nach radikaler Prostatektomie erfolgte.

Die SLND-Operationen wurden durch drei Operateure der Uniklinik Aachen und der Uniklinik Köln, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heidenreich, Prof. Dr. med. Pfister und Priv.-Doz. Dr. med. Porres durchgeführt.

Als Einschlusskriterium für die retrospektive Datenanalyse zählte die Entfernung von mittels PSMA-PET/CT oder Cholin-PET positiv getesteten Lymphknoten durch eine SLND nach vorangegangener RP.

Von den zunächst 174 identifizierten Patienten mit SLND wurden letztlich 141 Patienten in die Studie aufgenommen. Die nicht kontaktierbaren Patienten, die bisher kein BCR aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt und ergaben die Menge an nicht aufge-

nommenen Patienten. Die Gründe für die Unerreichbarkeit waren unter anderem Auswanderungen oder Versterben aufgrund anderer Ursachen. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die bis zum Erscheinen des BCR nachverfolgt werden konnten oder bei Abschluss der statistischen Auswertung noch kein BCR aufwiesen.

### 3.2 Analyisierte Parameter

Die analysierten Daten entstammten verschiedenen Quellen (vgl. Tabelle 4). Zu den dokumentierten pathologischen Befunden zählte die bei der SLND entnommene Anzahl an Lymphknoten und deren genaue Lokalisation.

**Tabelle 4: Verwendete statistische Parameter nach Quelle**

| Pathologische Befunde |   |
|-----------------------|---|
| •                     | Primary Gleason Score / Secondary Gleason Score / Pathologic Gleason Score                |
| •                     | Datum der SLND  |
| •                     | Anzahl entnommener LK / positiver LK bei SLND   |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – M. obturatorius rechts    |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – M. obturatorius links     |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – A. iliaca interna rechts  |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – A. iliaca interna links   |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – A. iliaca externa rechts  |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – A. iliaca externa links   |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – A. iliaca communis rechts |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – A. iliaca communis links  |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – präsakral                 |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – prävesikal                |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – paraaortal                |
| •                     | Anzahl entnommener LK / entnommener pathologisch positiver LK – präcaval                  |
| Orbis / Arztbriefe    |   |
| •                     | Primary Gleason Score / Secondary Gleason Score / Pathologic Gleason Score                |
| •                     | Zeitraum von der RP bis zum BCR   |
| •                     | Alter bei SLND  |
| •                     | PSA präoperativ SLND / PSA postoperativ SLND  |
| •                     | Datum der SLND  |
| •                     | Dauer der SLND / Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach SLND                              |

|   |
|---|
| • Zusätzliche Therapie nach SLND                  |
| • Zeitraum von der SLND bis zum BCR               |
| <b>Angaben des Patienten/ behandelnden Arztes</b> |
| • Alter bei RP                                    |
| • Alter bei SLND                                  |
| • PSA präoperativ SLND / PSA postoperativ SLND    |
| • PSA postoperativ SLND                           |
| • Zusätzliche Therapie nach SLND                  |
| • <b>PSA bei last follow-up</b>                   |
| • Dauer von last follow-up zu SLND                |
| • Zeitraum von der SLND bis zum BCR               |

*A. = Arteria, BCR = biochemischen Rezidiv, LK = Lymphknoten, M. = Musculus, PSA = Prostata-spezifisches Antigen, RP = Radikale Prostatektomie, SLND = Salvage-Lymphadenektomie*

### **Biochemisches Rezidiv (BCR)**

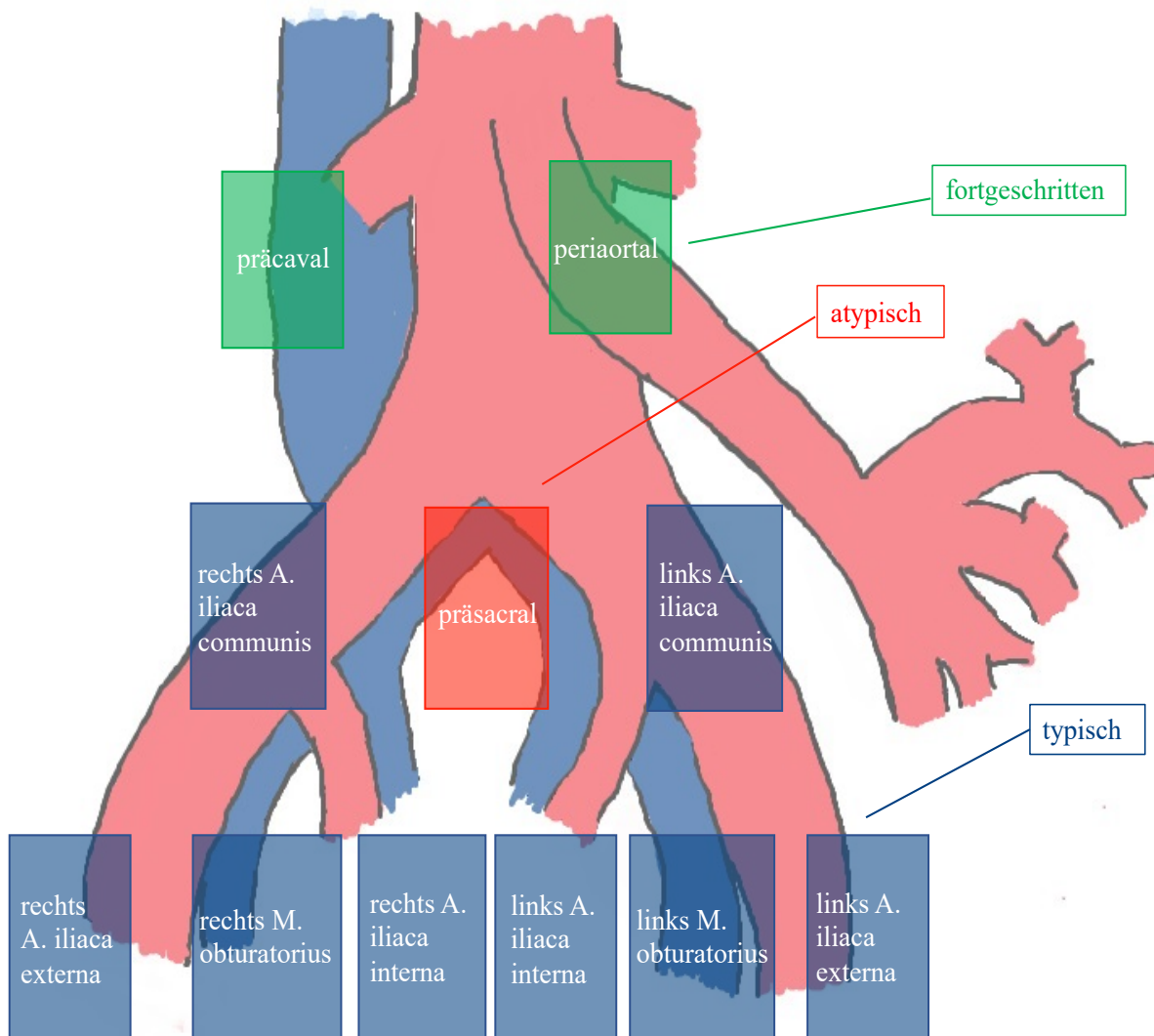
Als BCR wurde ein zweifach in Folge erhöhter PSA-Wert im Vergleich zum Stand nach der SLND oder eine begonnene erweiterte Therapie gewertet. Bei den Patienten wurde im Rahmen der Prostatakarzinom-Nachsorge der PSA-Wert im Abstand von drei Monaten regelmäßig von AllgemeinmedizinerInnen oder FachärztInnen für Urologie kontrolliert.

### **3.3 Unterteilung des Patientenkollektivs nach Lokalisation betroffener Lymphknoten**

Die Unterteilung des Patientenkollektivs mit pathologisch positiven Lymphknoten in vier Untergruppen erfolgte anhand der Lokalisation der betroffenen Lymphknotengebiete:

- **Patienten mit fortgeschrittener lymphogener Metastasierung (fortgeschrittene Lokalisation):** In diese Gruppe wurden Patienten mit befallenen paracavale und paraaortale Lymphknoten (cM1) aufgenommen.
- **Patienten mit atypischer lymphogener Metastasierung (atypische Lokalisation):** In diese Gruppe wurden Patienten mit befallenen präsakralen und prä-vesikalen Lymphknoten aufgenommen.

- **Patienten mit typischer lymphogener Metastasierung (typische Lokalisation):** In diese Gruppe wurden Patienten mit befallenen Lymphknoten an der A. iliaca externa, A. iliaca interna und A. iliaca communis aufgenommen.
- **Patienten mit multifokaler lymphogener Metastasierung (multifokale Lokalisation):** In diese Gruppe wurden Patienten mit befallenen Lymphknoten in mehr als einer der zuvor genannten Lokalisationen aufgenommen.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Beckengefäße mit den Entnahmeregionen der Lymphknoten bei einer Salvage-Lymphadenektomie (Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Fossati et al., 2019)**

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse wurde mittels SPSS Statistics (Version 26.0.0.0) durchgeführt.

Zur deskriptiven Charakterisierung der Parameter in den verschiedenen Subgruppen wurden die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) berechnet. Darüber hinaus wurden uni- und multivariate Varianzanalysen (engl. analysis of variance, ANOVA) sowie Levene-Tests auf Varianzhomogenität zur Analyse potentieller Unterschiede dieser Parameter zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt. Bei allen statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Die Berechnung des progressionsfreien Überlebens basierte auf dem Kaplan-Meier-Verfahren. Als Ereignis im Sinne einer Progression wurde das Auftreten eines BCR nach der SLND festgelegt. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurde von einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ausgegangen. Zur Überprüfung der Nullhypothesen wurden t-Tests mit abhängigen und unabhängigen Stichproben durchgeführt. Die Effektstärke eines Unterschieds wurde für die post-hoc-Tests mittels Cohen's d ermittelt (Cohen, 1988).

()/SD

Die Cohen's d-Werte lassen sich folgendermaßen interpretieren:

- $d > 0,2$                       kleiner Effekt
- $d > 0,5$                       mittlerer Effekt
- $d > 0,8$                       großer Effekt

Mittels Kaplan-Meier-Verfahren wurde die Haupthypothese der vorliegenden Studie untersucht, dass insbesondere Personen mit einer wenig ausgedehnten Metastasierung besonders von der SLND profitieren.

Unter der Verwendung der Kenngrößen Sensitivität und Spezifität wurde mit der Receiver-operating-characteristic-(ROC)-Kurve und der Berechnung der Area under the curve (AUC) die Testgüte des prognostischen Tests von Fossati et al. (s. Kapitel 1.8.6) anhand des vorliegenden Patientenkollektivs geprüft. Der Datensatz jedes einzelnen Patienten wurde hierfür in den Rechner eingelesen und die Übereinstimmung der vom

Rechner prognostizierten Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überleben von 12 Monaten mit der bei den vorliegenden Patientendaten ermittelten BCR verglichen. Die Ergebnisse für mögliche Cut-off Werte und die berechnete Sensitivität sowie Spezifität in Anbetracht der vorliegenden Patientendaten sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Aufgrund unvollständiger Daten, basierten die Analysen teilweise auf einer unterschiedlichen Anzahl von Patienten. Daher wurde bei jeder Analyse die verwendete Anzahl an Probanden genannt.



## **4 Ergebnisse**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die Daten von 141 Patienten nach einer SLND retrospektiv analysiert. Bei allen Patienten war nach der RP im PSMA-PET/CT mindestens ein positiv markierter Lymphknoten festgestellt worden. Diese Patienten erfüllten somit die Indikation für eine SLND.

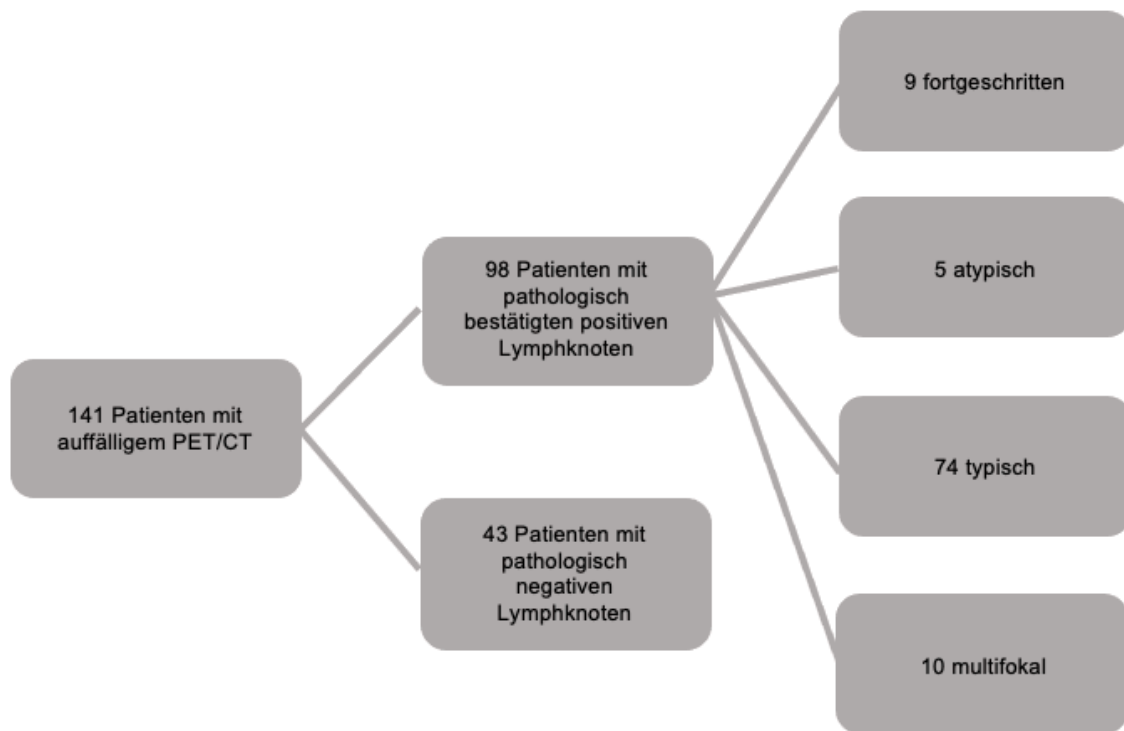
### **4.1 Patientenkollektiv**

Im Folgenden werden die Parameter des Patientenkollektivs (vgl. Tabelle 5) deskriptiv analysiert. Aufgrund der Verwendung mathematisch gerundeter Werte traten teilweise geringe Differenzen auf.

Das Patientenkollektiv teilte sich auf in 98 Patienten (69,5 %) mit pathologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen und 43 Patienten (30,5 %), bei denen der radiologische Verdacht einer lymphogenen Metastasierung pathologisch nicht bestätigt werden konnte (vgl. Abbildung 4).

#### **4.1.1 Gruppe mit pathologisch positiven Lymphknoten**

Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten wurden anhand der Lokalisation dieser Lymphknoten in vier Gruppen (vgl. Abbildung 4) unterteilt. Die meisten Patienten zeigten eine typische Lokalisation (N = 74). Die anderen Patienten verteilten sich relativ gleichmäßig auf die Gruppen mit fortgeschrittener (N = 9), atypischer (N = 5) und multifokaler Lokalisation (N = 10).



**Abbildung 4: Aufteilung des Patientenkollektivs nach dem pathologisch nachgewiesenen Lymphknoten-Befall (Einteilung der Subgruppen s. Kapitel 3.3)**

Das mittlere Alter der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten lag zum Zeitpunkt der RP bei  $61,2 \pm 6,3$  Jahren ( $N = 94$ ). Am ältesten waren mit im Mittel  $62,6 \pm 5,9$  Jahre ( $N = 7$ ) Patienten mit fortgeschrittener Lokalisation. Patienten mit atypischer Lokalisation waren im Mittel  $60,0 \pm 6,1$  Jahre ( $N = 5$ ) alt und Patienten mit typischer Lokalisation  $61,5 \pm 6,5$  Jahre ( $N = 7$ ). Bei einer multifokalen Lokalisation waren die Patienten mit im Mittel  $58,7 \pm 5,1$  Jahre ( $N = 10$ ) am jüngsten.

Der pathologische Gleason-Score der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten betrug bei der RP im Mittel  $6,5 \pm 2,6$  ( $N = 98$ ). Bei einer fortgeschrittenen Lokalisation lag der Gleason-Score im Mittel bei  $6,2 \pm 3,6$  ( $N = 9$ ), bei einer atypischen Lokalisation bei  $7,4 \pm 0,9$  ( $N = 5$ ), bei einer typischen Lokalisation bei  $6,5 \pm 2,6$  ( $N = 74$ ) und bei einer multifokalen Lokalisation bei  $6,4 \pm 2,4$  ( $N = 10$ ).

Das mittlere BCR-freie Intervall nach der RP lag bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten bei  $34,6 \pm 42,1$  Monaten ( $N = 71$ ). Bei einer fortgeschrittenen Lokalisation war das BCR-freie Intervall mit im Mittel  $14,8 \pm 7,9$  Monaten ( $N = 5$ ) deutlich

kürzer. Patienten mit atypischer Lokalisation zeigten nach durchschnittlich  $21,8 \pm 17,1$  Monaten ein BCR (N = 4). Bei einer typischen Lokalisation betrug das BCR-freie Intervall  $38,1 \pm 46,0$  Monate (N = 56) und bei einer multifokalen Lokalisation  $27,3 \pm 24,4$  Monate (N = 6).

Das mittlere Alter der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten zum Zeitpunkt der SLND betrug  $66,6 \pm 6,9$  Jahre (N = 98). Am ältesten waren zum Zeitpunkt der SLND Patienten mit fortgeschrittener Lokalisation ( $67,7 \pm 6,7$  Jahre, N = 9), dicht gefolgt von Patienten mit typischer Lokalisation ( $67,0 \pm 7,4$  Jahre, N = 74). Patienten mit atypischer Lokalisation ( $63,4 \pm 5,1$  Jahre, N = 5) und multifokaler Lokalisation ( $64,0 \pm 2,4$  Jahre, N = 10) waren deutlich jünger.

Der präoperative PSA-Wert lag bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten im Mittel bei  $2,09 \pm 2,47$  ng/ml (N = 96). Bei fortgeschrittener Lokalisation betrug der Mittelwert  $2,54 \pm 2,82$  ng/ml (N = 8), bei atypischer Lokalisation  $3,34 \pm 2,85$  ng/ml (N = 5) bei typischer Lokalisation  $2,68 \pm 2,45$  ng/ml (N = 73) und bei multifokaler Lokalisation  $3,21 \pm 2,42$  ng/ml (N = 10).

Der mittlere postoperativ gemessene PSA-Wert lag bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten bei  $1,70 \pm 2,46$  ng/ml (N = 67). Den mit Abstand höchsten Mittelwert zeigten mit  $3,26 \pm 3,15$  ng/ml (N = 5) Patienten mit fortgeschrittener Lokalisation und den niedrigsten Wert mit  $0,25 \pm 0,27$  ng /ml (N = 4) Patienten mit atypischer Lokalisation. Bei einer typischen Lokalisation lag der mittlere PSA-Wert bei  $1,70 \pm 2,52$  ng/ml (N = 53) und bei einer multifokalen Lokalisation bei  $1,41 \pm 1,41$  ng /ml (N = 5).

Die Operationsdauer der SLND betrug im Mittel bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten  $114,6 \pm 39,8$  Minuten (N = 89). Bei Patienten mit fortgeschrittener ( $145,6 \pm 35,9$  Minuten, N = 7) oder multifokaler Lokalisation ( $147,5 \pm 42,7$  Minuten, N = 10) dauerten die Eingriffe deutlich länger. Patienten mit atypischer ( $103,8 \pm 21,3$  Minuten, N = 5) und typischer Lokalisation ( $107,2 \pm 37,3$  Minuten, N = 67) wurden dagegen kürzer operiert.

Der stationäre Aufenthalt betrug bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten im Mittel  $5,8 \pm 2,0$  Tage (N = 89). Deutlich längere Aufenthalte zeigten Patienten mit

fortgeschrittener ( $7,8 \pm 1,3$  Tage,  $N = 5$ ) sowie multifokaler Lokalisation ( $7,0 \pm 3,2$  Tage,  $N = 10$ ) Gruppe. Patienten mit atypischer ( $4,2 \pm 0,8$  Tage,  $N = 5$ ) und typischer Lokalisation ( $5,6 \pm 1,7$  Tage,  $N = 69$ ) konnten das Krankenhaus dagegen schneller wieder verlassen.

Der mittlere BCR-freie Intervall nach der SLND betrug bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten  $10,2 \pm 12,0$  Monate ( $N = 91$ ). Patienten mit fortgeschrittener Lokalisation entwickelten mit  $8,5 \pm 10,3$  Monaten ( $N = 8$ ) im Schnitt deutlich früher ein BCR. Auch bei Patienten mit typischer ( $9,6 \pm 10,9$  Monate ( $N = 69$ ) und multifokaler ( $9,3 \pm 6,5$  Monate,  $N = 9$ ) Lokalisation betrug die BCR-freie Zeit weniger als ein Jahr. Dagegen entwickelten Patienten mit atypischer Lokalisation im Schnitt erst nach  $21,8 \pm 27,9$  Monaten ( $N = 5$ ) ein Rezidiv.

#### **4.1.2 Gruppe ohne pathologisch positive Lymphknoten**

Getrennt von dem Kollektiv von Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten wurde eine Gruppe von Patienten betrachtet, bei denen die bei der SLND entnommenen Lymphknoten pathologisch als nicht maligne eingestuft wurden. Diese Gruppe bestand aus 43 Patienten. Das mittlere Alter der Patienten betrug bei der RP  $63,5 \pm 8,0$  Jahre ( $N = 41$ ). Der mittlere pathologische Gleason-Score bei der RP lag bei  $6,8 \pm 2,5$  ( $N = 43$ ). Das mittlere BCR-freie Intervall nach der RP betrug  $37,1 \pm 39,3$  Monate ( $N = 34$ ).

Das mittlere Alter der Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten lag zum Zeitpunkt der SLND bei  $68,9 \pm 7,8$  Jahren ( $N = 41$ ). Die Patienten zeigten im Mittel einen präoperativen PSA-Wert von  $2,04 \pm 2,00$  ng/ml ( $N = 43$ ); der postoperative PSA-Wert betrug im Mittel  $1,75 \pm 2,34$  ng/ml ( $N = 38$ ). Die Operationsdauer der SLND lag im Mittel bei  $109,3 \pm 40,4$  Minuten ( $N = 40$ ) und der stationäre Aufenthalt bei  $5,8 \pm 1,6$  Tagen ( $N = 41$ ).

Das mittlere BCR-freie Intervall nach SLND betrug bei den Patienten mit pathologisch negativen Lymphknoten  $8,6 \pm 11,7$  Monate ( $N = 37$ ).

**Tabelle 5: Deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs**

| Gruppe   | Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten | Fortgeschrittene Lokalisation | Atypische Lokalisation | Typische Lokalisation | Multifokale Lokalisation | Ohne pathologisch positive Lymphknoten |
|--|--|-------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|--|
| <b>N</b>   | 98   | 9                             | 5                      | 74                    | 10                       | 43                                     |
| <b>Mittleres Alter bei RP in Jahren</b>                    | 61,2<br>(94; 6,3)                                | 62,6<br>(7; 5,9)              | 60,0<br>(5; 6,1)       | 61,5<br>(72; 6,5)     | 58,7<br>(10; 5,1)        | 63,5<br>(41; 8,0)                      |
| <b>Pathologischer Gleason-Score bei RP</b>                 | 6,5<br>(98; 2,6)                                 | 6,2<br>(9; 3,6)               | 7,4<br>(5; 0,9)        | 6,5<br>(74; 2,6)      | 6,4<br>(10; 2,4)         | 6,8<br>(43; 2,5)                       |
| <b>Mittleres BCR-freies Intervall nach RP in Monaten</b>   | 34,6<br>(71; 42,1)                               | 14,8<br>(5; 7,9)              | 21,8<br>(4; 17,1)      | 38,1<br>(56; 46,0)    | 27,3<br>(6; 24,4)        | 37,1<br>(34; 39,3)                     |
| <b>Alter bei SLND</b>                                      | 66,6<br>(98; 6,9)                                | 67,7<br>(9; 6,7)              | 63,4<br>(5; 5,1)       | 67,0<br>(74; 7,4)     | 64,0<br>(10; 2,4)        | 68,9<br>(41; 7,8)                      |
| <b>Mittleres PSA präoperativ in ng/ml</b>                  | 2,09<br>(96; 2,47)                               | 2,54<br>(8; 2,82)             | 3,34<br>(5; 2,85)      | 2,68<br>(73; 2,45)    | 3,21<br>(10; 2,42)       | 2,04<br>(43; 2,00)                     |
| <b>Mittleres PSA postoperativ in ng/ml</b>                 | 1,70<br>(67; 2,46)                               | 3,26<br>(5; 3,15)             | 0,25<br>(4; 0,27)      | 1,70<br>(53; 2,52)    | 1,41<br>(5; 1,41)        | 1,75<br>(38; 2,34)                     |
| <b>Operationsdauer in Minuten</b>                          | 114,6<br>(89; 39,8)                              | 145,6<br>(7; 35,9)            | 103,8<br>(5; 21,3)     | 107,2<br>(67; 37,3)   | 147,5<br>(10; 42,7)      | 109,3<br>(40; 40,4)                    |
| <b>Stationärer Aufenthalt in Tagen</b>                     | 5,8<br>(89; 2,0)                                 | 7,8<br>(5; 1,3)               | 4,2<br>(5; 0,8)        | 5,6<br>(69; 1,7)      | 7,0<br>(10; 3,2)         | 5,8<br>(41; 1,6)                       |
| <b>Mittleres BCR-freies Intervall nach SLND in Monaten</b> | 10,2<br>(91; 12,0)                               | 8,5<br>(8; 10,3)              | 21,8<br>(5; 27,9)      | 9,6<br>(69; 10,9)     | 9,3<br>(9; 6,5)          | 8,6<br>(37; 11,7)                      |

Mittelwert (N; Standardabweichung), BCR = biochemisches Rezidiv, PSA = Prostata-spezifisches Antigen, RP = radikale Prostatektomie, SLND = Salvage-Lymphadenektomie

## 4.2 Vergleich der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten

Zur Analyse potentieller Unterschiede zwischen den vier Gruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten wurden univariate und multivariate Varianzanalysen durchgeführt. Die verwendeten deskriptiven Daten können Tabelle 10 entnommen werden.

Die Voraussetzung der Varianzhomogenität war bei dem Parameter Alter bei der RP laut Levene-Test ( $p = 0,881$ ) gegeben. Die ANOVA ergab mit einem  $p = 0,530$  ( $F(3, 90) = 0,742$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten.

Auch die erhobenen Gleason-Score-Werte zum Zeitpunkt der RP erfüllten die Voraussetzung der Varianzhomogenität aufgrund des nicht-signifikanten Levene-Tests ( $p = 0,401$ ). Laut ANOVA ( $F(3, 94) = 0,227$ ;  $p = 0,877$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des pathologischen Gleason-Scores zum Zeitpunkt der RP zwischen den Gruppen.

Auch für das BCR-freie Intervall nach der RP war die Voraussetzung der Varianzhomogenität gemäß dem Levene-Test ( $p = 0,312$ ) gegeben. Laut ANOVA ( $F(3, 67) = 0,671$ ;  $p = 0,573$ ) existierten beim BCR-freien Intervall nach der RP keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Das Alter der Patienten bei der SLND erfüllte laut dem Levene-Test ( $p = 0,037$ ) ebenfalls die Voraussetzung der Varianzhomogenität. Die ANOVA zeigte erneute keine signifikanten Unterschiede ( $F(3, 94) = 0,978$ ;  $p = 0,406$ ) zwischen den Gruppen bezüglich des Alters der Patienten bei der SLND.

Auch die Operationsdauer bei der SLND erfüllte die Voraussetzung der Varianzhomogenität ( $p = 0,586$ ). Laut ANOVA ( $F(3, 85) = 5,236$ ;  $p = 0,002$ ) bestanden zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Operationsdauer. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,012$ ) zwischen der Operationsdauer und den Patienten mit typischer und multifokaler Lokalisation ( $-40,26$ ; 95%-KI  $[-74,34; -6,18]$ ) (vgl. Tabelle 6).

**Tabelle 6: Post-hoc Test nach Bonferroni-Korrektur zur Operationsdauer in den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten**

| (I) Lokalisation | (J) Lokalisation | Mittelwert-differenz (I-J) | p-Wert      | 95%-Konfidenzintervall |            |
|------------------|------------------|----------------------------|-------------|------------------------|------------|
|                  |                  |                            |             | Untergrenze            | Obergrenze |
| Fortgeschritten  | Atypisch         | 41,77                      | ,352        | -17,09                 | 100,63     |
|                  | Typisch          | 38,33                      | ,067        | -1,60                  | 78,26      |
|                  | Multifokal       | -1,93                      | 1,000       | -51,47                 | 47,61      |
| Atypisch         | Typisch          | -3,44                      | 1,000       | -50,04                 | 43,17      |
|                  | Multifokal       | -43,70                     | ,209        | -98,76                 | 11,36      |
| Typisch          | Multifokal       | -40,26                     | <b>,012</b> | -74,34                 | -6,18      |

Auch der Parameter Dauer des stationären Aufenthaltes erfüllte die Voraussetzung der Varianzhomogenität gemäß Levene-Test ( $p = 0,335$ ). Laut ANOVA ( $F(3, 85) = 4,637$ ;  $p = 0,005$ ) bestanden zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede bei der Dauer des stationären Aufenthaltes. Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,021$ ) zwischen Patienten mit fortgeschrittener und atypischer Lokalisation (3,60; 95%-KI [0,36; 6,84]) (vgl. Tabelle 7).

**Tabelle 7: Post-hoc Test nach Bonferroni-Korrektur zur Dauer des stationären Aufenthaltes in den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten**

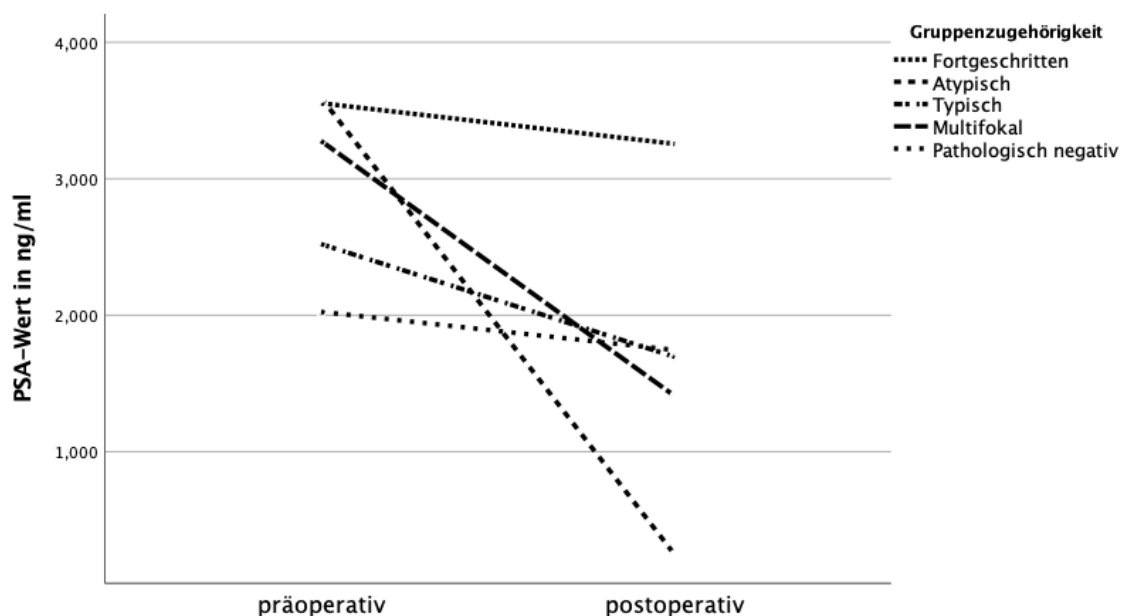
| (I) Lokalisation | (J) Lokalisation | Mittelwert-differenz (I-J) | p-Wert      | 95%-Konfidenzintervall |             |
|------------------|------------------|----------------------------|-------------|------------------------|-------------|
|                  |                  |                            |             | Unter-grenze           | Ober-grenze |
| Fortgeschritten  | Atypisch         | 3,60                       | <b>,021</b> | ,36                    | 6,84        |
|                  | Typisch          | 2,21                       | ,084        | -,17                   | 4,58        |
|                  | Multifokal       | ,80                        | 1,000       | -2,01                  | 3,61        |
| Atypisch         | Typisch          | -1,39                      | ,699        | -3,77                  | ,98         |
|                  | Multifokal       | -2,80                      | ,051        | -5,61                  | ,01         |
| Typisch          | Multifokal       | -1,41                      | ,188        | -3,14                  | ,33         |

### 4.3 Prostata-spezifische-Antigen-(PSA)-Veränderung – prä- vs. post-operativ

Zur Quantifizierung des Erfolges der SLND wurde bei den Patienten der prä- und post-operative PSA-Wert bestimmt (vgl. Tabelle 8). In dieser Auswertung wurden nur Patienten eingebunden, bei denen beide Werte vorhanden waren. Die Entwicklung des PSA-Wertes in den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten sowie mit den pathologisch negativen Lymphknoten ist in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

**Tabelle 8: Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in ng/ml vor (präoperativ) und nach (postoperativ) der Salvage-Lymphadenektomie (SLND) bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)**

|                      |                  | Mittelwert | N  | Standard-abweichung |
|----------------------|------------------|------------|----|---------------------|
| Pathologisch positiv | PSA präoperativ  | 2,72       | 67 | 2,16                |
|                      | PSA postoperativ | 1,70       | 67 | 2,46                |
| Fortgeschritten      | PSA präoperativ  | 3,55       | 5  | 3,23                |
|                      | PSA postoperativ | 3,26       | 5  | 3,15                |
| Atypisch             | PSA präoperativ  | 3,60       | 4  | 3,23                |
|                      | PSA postoperativ | ,25        | 4  | ,27                 |
| Typisch              | PSA präoperativ  | 2,52       | 53 | 2,04                |
|                      | PSA postoperativ | 1,70       | 53 | 2,52                |
| Multifokal           | PSA präoperativ  | 3,28       | 5  | 1,50                |
|                      | PSA postoperativ | 1,41       | 5  | 1,41                |
| Pathologisch negativ | PSA präoperativ  | 2,02       | 35 | 1,98                |
|                      | PSA postoperativ | 1,75       | 35 | 2,34                |



**Abbildung 5: Mittlere Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) vor (präoperativ) und nach (postoperativ) der Salvage-Lymphadenektomie (SLND) bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ).**



Zur Analyse der statistischen Signifikanz der Abnahme der PSA-Wert wurden die in Tabelle 8 angeführten Mittelwerte mittels t-Test für unabhängige Stichproben geprüft (vgl. Tabelle 9). Die Stärke potentieller signifikanter Effekte wurden über den Cohen's d bestimmt.

Bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten zeigte der t-Test für abhängige Stichproben, dass die Abnahme des PSA-Wertes (im Mittel um 1,02 ng/ml) nach der SLND von präoperativ 2,72 ng/ml auf postoperativ 1,70 ng/ml signifikant war ( $t(66) = 3,664$ ,  $p < 0,001$ ). Laut Cohen's d ist der Effekt als klein an der Grenze zu einem mittleren Effekt einzustufen ( $d = 0,448$ ).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lokalisation unterschieden sich die prä- und postoperativen PSA-Wertes nicht signifikant ( $t(4) = 0,848$ ,  $p = 0,444$ ).

Auch bei Patienten mit atypischer Lokalisation gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Werten ( $t(3) = 1,993$ ,  $p = 0,140$ ).

Bei Patienten mit typischer Lokalisation war die Abnahme des PSA-Wertes von im Mittel 0,83 ng/ml von einem präoperativen Wert von 2,52 ng/ml auf 1,70 ng/ml postoperativ statistisch signifikant ( $t(52) = 2,676$ ,  $p = 0,01$ ). Laut Cohen's d handelte es sich um einen kleinen Effekt mit einer Tendenz zu einem mittleren Effekt ( $d = 0,368$ ).

Auch bei den Patienten mit multifokaler Lokalisation zeigte der t-Test für abhängige Stichproben einen signifikanten Unterschied zwischen dem mittleren präoperativen und postoperativen PSA-Wert (3,28 ng/ml vs. 1,41 ng/ml;  $t(4) = 2,593$ ,  $p = 0,06$ ). Aufgrund der gerichteten Hypothese (Absinken des PSA-Wertes nach der Entfernung des Tumorgewebes, s. Kapitel 2) verringerte sich der p-Wert auf 0,03 und zeigte somit eine signifikante Abnahme an. Laut Cohen's d ( $d = 1,160$ ) handelte es sich um einen starken Effekt.

Für Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten zeigte der t-Test für abhängige Stichproben keinen signifikanten Unterschied bei den PSA-Werten an ( $t(34) = 1,055$  mit  $p = 0,299$ ).

**Tabelle 9: Vergleich der Konzentrationen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in ng/ml vor (präoperativ) und nach (postoperativ) der Salvage-Lymphadenektomie (SLND) bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)**

| Gruppe                        | Gepaarte Differenzen |      | t     | df | p-Wert<br>(2-seitig) | Cohen's d |
|-------------------------------|----------------------|------|-------|----|----------------------|-----------|
|                               | Mittelwert           | SD   |       |    |                      |           |
| Pathologisch positiv          | 1,02                 | 2,27 | 3,664 | 66 | <b>&lt; 0,001</b>    | 0,448     |
| Fortgeschrittene Lokalisation | 0,30                 | 0,79 | 0,848 | 4  | 0,444                | -         |
| Atypische Lokalisation        | 3,35                 | 3,36 | 1,993 | 3  | 0,140                | -         |
| Typische Lokalisation         | 0,83                 | 2,25 | 2,676 | 52 | <b>0,010</b>         | 0,368     |
| Multifokale Lokalisation      | 1,87                 | 1,61 | 2,593 | 4  | <b>0,060</b>         | 1,160     |
| Pathologisch negativ          | 0,28                 | 1,57 | 1,055 | 34 | 0,299                | -         |

prä- und postoperativ. t-Test bei gepaarten Stichproben. df = Freiheitsgrade, SD = Standardabweichung

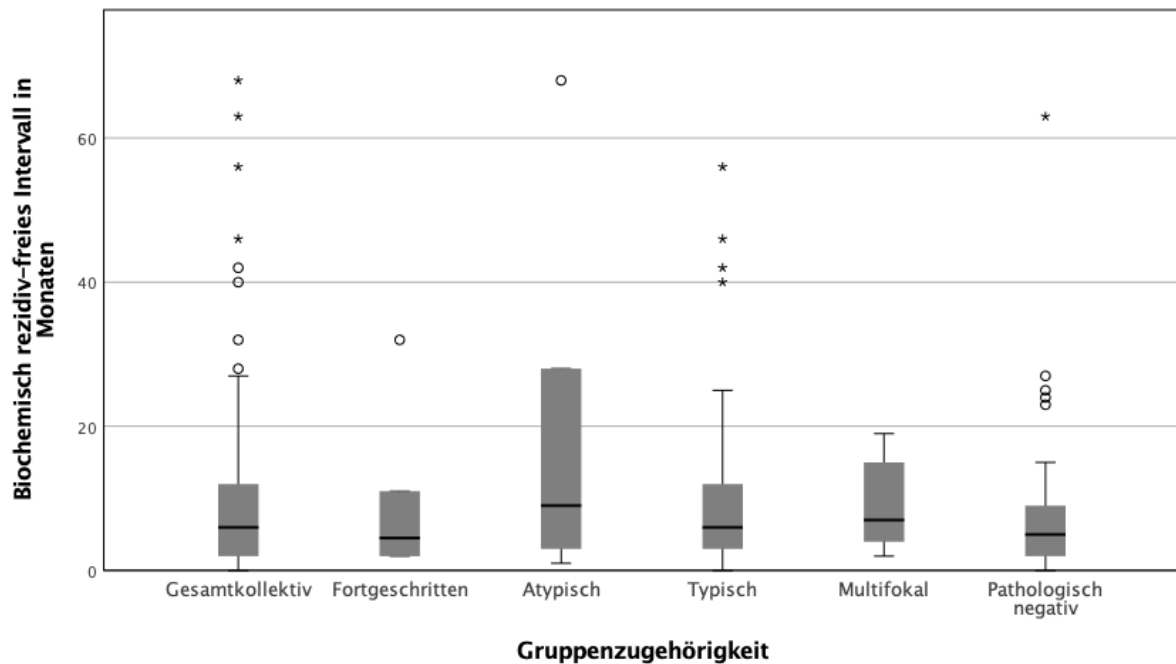
Im Gesamtkollektiv ergab die multivariate Testung einen signifikanten Unterschied zwischen den prä- und postoperativen PSA-Werten ( $F(4,97) = 2,612$ ;  $p = 0,04$ ). Insgesamt zeigten die Gruppen ein deutlich unterschiedliches Ausmaß der Abnahme (vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10: Prä- und postoperative mittlere Konzentrationen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in ng/ml sowie die Differenz der beiden Werte bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)**

|                               | N  | Mittelwert PSA |              | Differenz der Mittelwerte |
|-------------------------------|----|----------------|--------------|---------------------------|
|                               |    | präoperativ    | postoperativ |                           |
| Pathologisch positiv          | 67 | 2,48           | 1,72         | 0,76                      |
| Fortgeschrittene Lokalisation | 5  | 3,55           | 3,26         | 0,30                      |
| Atypische Lokalisation        | 4  | 3,60           | 0,25         | 3,35                      |
| Typische Lokalisation         | 53 | 2,52           | 1,70         | 0,83                      |
| Multifokale Lokalisation      | 5  | 3,28           | 1,41         | 1,87                      |
| Pathologisch negativ          | 35 | 2,02           | 1,75         | 0,28                      |

#### 4.4 Biochemisch rezidiv-(BCR)-freie Intervalle

Abbildung 6 stellt die BCR-freien Intervalle in den Patientengruppen dar. Von den 98 Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten entwickelten im Beobachtungszeitraum 91 ein BCR. Bei der Gruppe ohne pathologisch positive Lymphknoten wurde im Beobachtungszeitraum bei 37 von 43 Patienten ein BCR detektiert.



**Abbildung 6: Biochemisch rezidiv-(BCR)-freies Intervall bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ) – Box-Plot**

Laut Levene-Test war die Varianzhomogenität zwischen den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten gegeben ( $p = 0,089$ ). Laut ANOVA ( $F(3, 87) = 1,720$ ;  $p = 0,170$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer des BCR-freien Intervalls in den Subgruppen nach befallenen Lymphknoten-Regionen.

Mittels Einstichproben-t-Test wurde die Nullhypothese überprüft, dass bei der Gruppe der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten und den dazugehörigen Subgruppen nach Lokalisation der befallenen Lymphknoten weitere Therapien hinausgezögert werden konnten (gemessen am BCR-freien Intervall).

Bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten ergab der Einstichproben-t-Test einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ;  $t(90) = 8,110$ ), womit die Nullhypothese widerlegt wurde. Damit eignet sich die SLND zu einer Verzögerung weiterer Therapiemaßnahmen. Das Cohen's d wies auf einen großen Effekt hin ( $d = 0,850$ ).

Bei Betrachtung der Subgruppen konnte eine Abweichung von der Nullhypothese in der Gruppe mit fortgeschrittener Lokalisation ( $t(7) = 2,392$ ;  $p = 0,048$ ;  $d = 0,846$ ), in der Gruppe mit typischer Lokalisation ( $t(68) = 7,375$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 0,888$ ) und in der Gruppe mit multifokaler Lokalisation ( $t(8) = 4,308$ ;  $p = 0,003$ ;  $d = 1,436$ ) nachgewiesen werden. In allen Fällen handelte es sich um große Effekte. In der Gruppe mit atypischer Lokalisation zeigte der Einstichproben-t-Test keinen signifikanten Unterschied an ( $t(4) = 1,745$ ;  $p = 0,156$ ). In der Gruppe mit den pathologisch negativen Lymphknoten wies der Einstichproben-t-Test auf einen signifikanten Unterschied mit einer mittleren, tendenziell großen Effektstärke hin ( $t(36) = 4,476$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 0,736$ ), was für die Wirksamkeit der SLND bei der Hinauszögerung weiterer Therapien spricht (vgl. Tabelle 11).

**Tabelle 11: Einstichproben- t-Test für unabhängige Stichproben bezüglich des biochemisch rezidivfreien Intervalls (BCR) bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)**

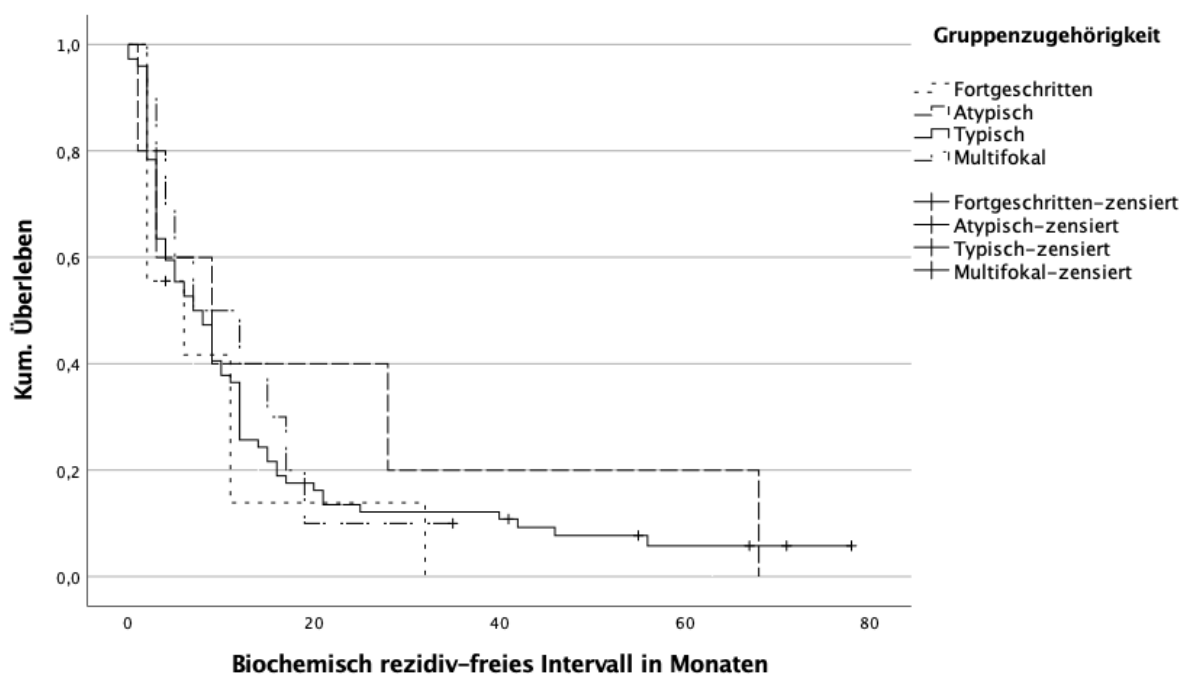
|                               | t     | df | p-Wert<br>(2-seitig) | 95%-Konfidenzintervall<br>der Differenz |                | Cohen's d |
|-------------------------------|-------|----|----------------------|---|----------------|-----------|
|                               |       |    |                      | Unterer<br>Wert                         | Oberer<br>Wert |           |
| Pathologisch positiv          | 8,110 | 90 | < 0,001              | 7,69                                    | 12,68          | 0,850     |
| Fortgeschrittene Lokalisation | 2,392 | 7  | 0,048                | 0,10                                    | 17,15          | 0,846     |
| Atypische Lokalisation        | 1,745 | 4  | 0,156                | -12,89                                  | 56,49          | -         |
| Typische Lokalisation         | 7,375 | 68 | 0,000                | 7,03                                    | 12,25          | 0,888     |
| Multifokale Lokalisation      | 4,308 | 8  | 0,003                | 4,34                                    | 14,33          | 1,436     |
| Pathologisch negativ          | 4,476 | 36 | 0,000                | 4,71                                    | 12,53          | 0,736     |

Weiter wurden das BCR bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten und Patienten mit pathologisch negativen Lymphknoten mittels t-Test für unabhängige

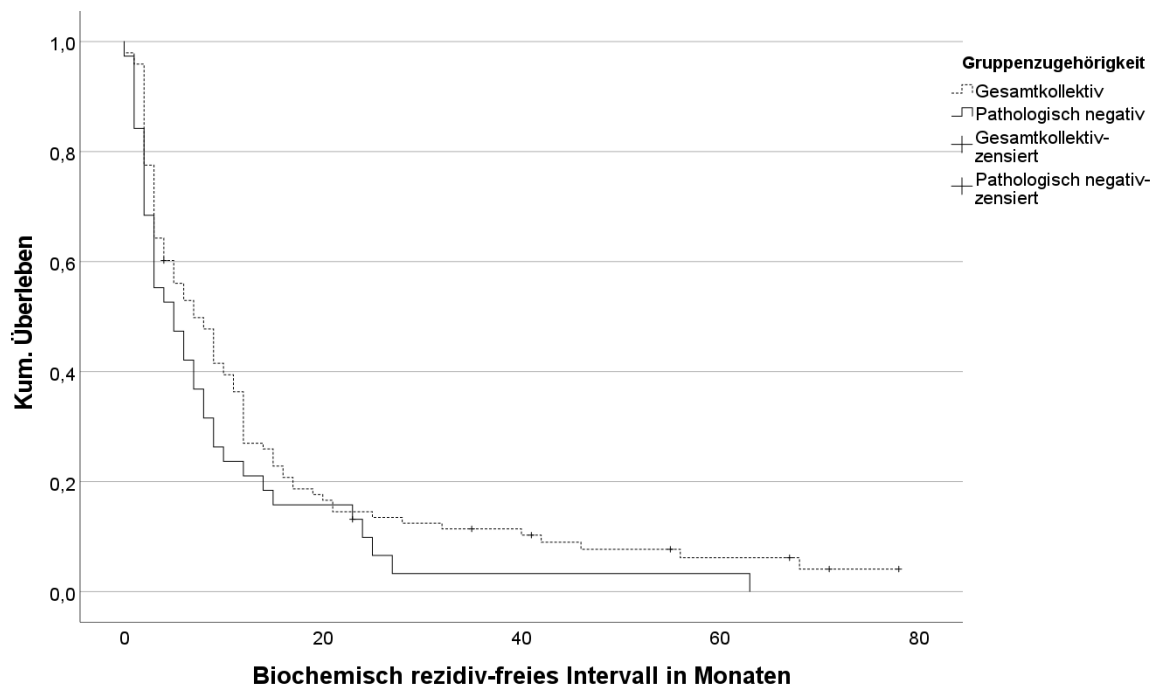
Stichproben verglichen. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test gegeben (0,769). Der t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $t(126) = 0,669$ ;  $p = 0,505$ ). Da das BCR-freie Intervall in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden war, schien das Outcome der SLND von der tatsächlichen Entfernung positiver Lymphknoten unabhängig zu sein.

#### 4.5 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Zur Überprüfung der Forschungsfrage, welche Lokalisation der positiven Lymphknoten eine positive Prognose nach SLND begünstigt, wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zum BCR-freien Überleben durchgeführt (vgl. Abbildung 7 und Abbildung 8).



**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des biochemisch rezidivfreien (BCR) Intervalls bei Patienten der Subgruppen (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) mit pathologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen**



**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des biochemischen rezidivfreien (BCR) Intervalls bei Patienten mit und ohne pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen**

Das 6-Monats-BCR-freie Überleben betrug für Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten 52,9 % und für Patienten mit pathologisch negativen Lymphknoten 42,1 %. Die Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten zeigten 6-Monats-BCR-freie-Überlebensraten von 41,7 % (fortgeschrittene Lokalisation), 60,0 % (atypische Lokalisation), 52,7 % (typische Lokalisation) und 60,0 % (multifokale Lokalisation).

Die 1-Jahres-BCR-freie-Überlebensrate betrug für Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten 27,0 % und für Patienten mit pathologisch negativen Lymphknoten 21,1 %. In den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten lagen die Werte bei 13,9 % (fortgeschrittene Lokalisation), 40,0 % (atypische Lokalisation), 25,7 % (typische Lokalisation) und 40,0 % (multifokale Lokalisation).

Da aufgrund fehlender Daten nicht für jede der Gruppen die üblicherweise verwendete 5-Jahres-BCR-freie-Überlebensrate angegeben werden konnte, wurde die 2-Jahres-Überlebensrate bestimmt. Die Werte lagen für Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten bei 14,5 % und für Patienten mit pathologisch negativen Lymphknoten bei 9,9 %. In den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten

betragen die Werte 13,9 % (fortgeschrittene Lokalisation), 40,0 % (atypische Lokalisation), 13,5 % (typische Lokalisation) und 10,0 % (multifokale Lokalisation).

Die mediane BCR-freie-Überlebenszeit betrug bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten 7 Monate und für Patienten mit pathologisch negativen Lymphknoten 5 Monate. In den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten lagen die Werte bei 6 Monaten (fortgeschrittene Lokalisation), 9 Monaten (atypische Lokalisation), 7 Monaten (typische Lokalisation) und 7 Monaten (multifokale Lokalisation) (vgl. Tabelle 12).

**Tabelle 12: Biochemisches rezidiv-(BCR)-freie Überlebensraten und der mediane BCR-freie Überlebenszeit bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)**

|                               | 6-Monats-<br>Überlebens-<br>rate | 1-Jahres-<br>Überlebens-<br>rate | 2-Jahres-<br>Überlebens-<br>rate | Mediane Über-<br>lebenszeit in<br>Monaten* |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|
| Pathologisch positiv          | 52,9 %                           | 27,0 %                           | 14,5 %                           | 7 (98; 16,7)                               |
| Fortgeschrittene Lokalisation | 41,7 %                           | 13,9 %                           | 13,9 %                           | 6 (9; 9,2)                                 |
| Atypische Lokalisation        | 60,0 %                           | 40,0 %                           | 40,0 %                           | 9 (5; 25,0)                                |
| Typische Lokalisation         | 52,7 %                           | 25,7 %                           | 13,5 %                           | 7 (74; 17,2)                               |
| Multifokale Lokalisation      | 60,0 %                           | 40,0 %                           | 10,0 %                           | 7 (10; 9,6)                                |
| Pathologisch negativ          | 42,1 %                           | 21,1 %                           | 9,9 %                            | 5 (37; 11,7)                               |

\* Mittelwert (N; Standardabweichung)

Der durchgeführte Log-rank-Test zum Vergleich der Gruppen ( $\chi^2(3) = 1,199$  mit  $p = 0,753$ ) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den BCR-freien-Überlebenszeiten der verschiedenen Gruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (vgl. Abbildung 7). Damit profitierten alle Gruppen in vergleichbarem Ausmaß von einer SLND. Ebenso zeigte der Log-rank-Test zum Vergleich der Patienten mit und ohne pathologisch positiven Lymphknoten keinen signifikanten Unterschied ( $\chi^2(1) = 2,710$  mit  $p = 0,100$ ) bezüglich der BCR-freien-Überlebenszeiten. Auch der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven in beiden Gruppen war nahezu identisch mit einer leichten Tendenz zum

längeren Überleben zugunsten der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten (vgl. Abbildung 8).

#### 4.6 Überprüfung der Testgüte des Prognoseinstruments von Fossati et al.

Fossati et al. entwickelten ein Instrument, welches prognostische Aussagen zum rezidivfreien Überleben der Patienten in den ersten zwölf Monaten nach einer SLND erlaubt (s. Kapitel 1.8.6). Im vorliegenden Gesamtkollektiv enthielten 35 Datensätze alle notwendigen Informationen zur Anwendung des Instrumentes.

Zur Ermittlung eines möglichen Cut-Off-Wertes für den Rechner, zur Unterscheidung solcher Patienten, die von der SLND profitieren, und solcher, die keinen Nutzen daraus ziehen, wurde die Sensitivität und Spezifität für verschiedenen Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt (vgl. Tabelle 13). Die Sensitivität und Spezifität beziehen sich hierbei auf die Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeit des rezidiv-freien Überlebens, welches laut Rechner ausgegeben wurde und des tatsächlich gemessenen BCR-freien Intervalls des in dieser Ausarbeitung geprüften Patientenkollektivs.

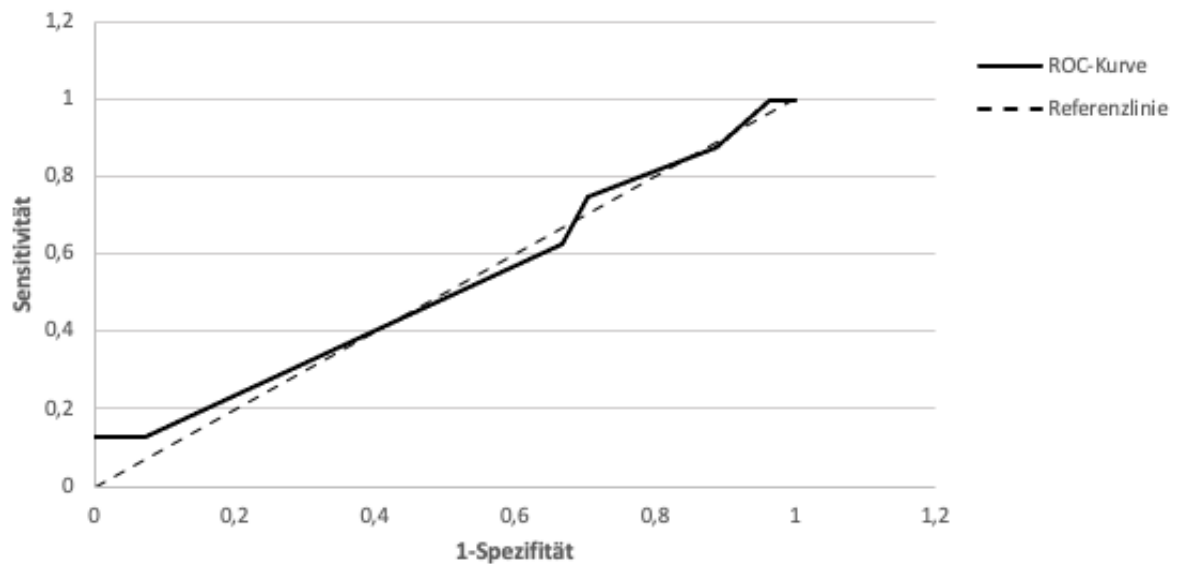
**Tabelle 13: Überprüfung der Testgüte des Instruments von Fossati et al. mit den Daten des vorliegenden Patientenkollektivs – Sensitivität und Spezifität der Wahrscheinlichkeit des 12-Monats rezidivfreien Überlebens**

| Prognostiziertes 12-monatiges rezidiv-freies Überleben in Prozent | Sensitivität | Spezifität |
|---|--------------|------------|
| 15  | 0,125        | 1          |
| 20  | 0,125        | 1          |
| 25  | 0,125        | 0,926      |
| 30  | 0,625        | 0,333      |
| 35  | 0,75         | 0,296      |
| 40  | 0,875        | 0,111      |

Anschließend wurde mittels ROC-Kurve die AUC berechnet. Die ROC-Kurve zeigte einen annähernd linearen Verlauf mit einer AUC von 0,486 (vgl. Abbildung 9). Im vor-



liegenden Patientenkollektiv zeigte das Instrument somit eine unzureichende Differenzierungsfähigkeit. Ein Cut-Off-Wert zur Unterscheidung von Patienten, die von der SLND profitieren, und solcher, die keinen Nutzen daraus ziehen, konnte mittels des vorliegenden Patientenkollektivs nicht festgelegt werden.



**Abbildung 9: Receiver operating characteristic (ROC) Kurve der Ergebnisse des Instruments von Fossati et al. zur Identifikation von Patienten, die von einer Salvage-Lymphadenektomie (SLND) profitieren**

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach einer RP und/oder Strahlentherapie auftretende Rezidive von Prostatakarzinomen lassen sich mit einer SLND behandeln. Da immer mehr Lymphknotenmetastasen durch das PSMA-PET/CT frühzeitig entdeckt werden, nimmt die SLND an Bedeutung zu. In der vorliegenden Dissertation wurde der Effekt der Lokalisation der metastasierten Lymphknoten auf das Outcome nach einer SLND anhand des PSA-Wertes und des BCR-freien Intervalls analysiert.

Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten und die Subgruppen mit typischer und multifokaler Lokalisation zeigten eine signifikante Abnahme des PSA-Wertes nach der SLND. In der Gruppe mit fortgeschrittener Lokalisation und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten war zwar eine Abnahme des PSA-Wertes erkennbar, jedoch war diese nicht signifikant. Die Gruppe mit atypischer Lokalisation zeigte als einzige Gruppe einen klinisch relevanten postoperativen Abfall des PSA-Wertes im Sinne einer Reduktion auf ein Nullannäherndes Mittel von 0,25 ng/ml bei einer 2-Jahres-BCR-freien-Überlebenszeit von 40 %. Auch diese Reduktion des PSA-Wertes erwies sich – am ehesten aufgrund der geringen Subgruppenbesetzung (N = 5) – als nicht signifikant.

Das Ziel einer SLND, das Hinauszögern weiterer Folgetherapien, wurde in der vorliegenden Studie über die Bestimmung des BCR-freien Intervalls ermittelt. Bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten betrug das BCR im Mittel  $10,2 \pm 12,0$  Monate (N = 91). Für die Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten sowie deren Subgruppen mit fortgeschrittener, typischer und multifokaler Lokalisation war die Nullhypothese, dass die Lokalisation der Lymphknoten bei der SLND einen Einfluss auf den Einsatz weiterer Therapien hat, zu verwerfen. Ein vermuteter Unterschied der Effektivität der SLND bei einer unterschiedlichen Lokalisation der positiven Lymphknoten war nicht erkennbar. Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten zeigten ein BCR-freies Intervall von im Mittel  $8,6 \pm 11,7$  Monaten (N = 37). Der Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne pathologisch positive Lymphknoten ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Länge des BCR-freien Intervalls ( $p = 0,501$ ). Dieser Be-

fund stimmt mit dem Ergebnis von Herlemann et al. überein, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Länge des BCR-freien Intervalls und der histopathologischen Zuordnung der Lymphknoten als positiv oder negativ fanden (Herlemann, Kretschmer, Buchner, Karl, Tritschler, El-Malazi, . . . Gratzke , 2017).

Die Befunde der vorliegenden Studie deuten somit darauf hin, dass alle eingeschlossenen Patienten gleichermaßen von der SLND profitierten. Die Hypothese, dass Patienten mit einer geringeren Ausbreitung der Metastasierung im Vergleich zu Patienten mit fortgeschrittener Ausbreitung stärker von der Operation – im Sinne eines Aufschubs weiterer Behandlungen – profitieren, lässt sich somit nicht bestätigen. Aufgrund der beobachteten Tendenzen sind jedoch solche Unterschiede nicht auszuschließen. Weitere Studien mit einer größeren Subgruppenbesetzung und einer längeren Laufzeit der Nachverfolgung sind erforderlich, um diese Frage abschließend zu klären.

## **5.2 Vergleich der bekannten Datenlage**

Im Vergleich zu bereits vorliegenden Daten von Herlemann et al. wurde in der vorliegenden Analyse im Mittel des gesamten Patientenkollektivs mit pathologisch positiven Lymphknoten ein kürzeres BCR-freies Intervall (12 Monate vs. 10,2 Monate) beobachtet (Herlemann et al., 2017). Laut Bravi et al. korreliert die Höhe des postoperativen PSA-Wertes mit der Dauer des BCR-freien Intervalls (Bravi, Fossati, Gandaglia, Suardi, Mazzone, Robesti, . . . Briganti, 2020). Eine mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Befunde in Bezug auf die Auswertungen von Herlemann et al. könnten somit unterschiedlich hohe postoperative PSA-Werte sein.

Der 1-Jahres-BCR-freie-Intervall betrug bei Herlemann et al. 47,7 %; der 3- und 5-Jahres-BCR-freie-Intervall lagen jeweils bei 6,2 % (Herlemann et al., 2017). In der Untersuchung von Porres et al. lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 35,5 % (Porres, Pfister, Thissen, Kuru, Zugor, Buettner, . . . Heidenreich, 2017). In der vorliegenden Dissertation waren die BCR-freien-Überlebensraten im Gesamtkollektiv deutlich geringer (1- bzw. 2-Jahres-Überlebensrate 27,0 % bzw. 14,5 %).

Eine mögliche Ursache für diese Abweichungen zwischen den Studien ist die verwendete Definition des BCR. In der vorliegenden Dissertation galt ein zweifach in Folge erhöhter PSA-Wert in Relation zum Ausgangswert nach der SLND oder eine weiterführende Therapie als Beleg für ein BCR. Bei der Ausarbeitung von Herlemann et al. wurde hingegen die zweifache Messung von  $>0,2$  ng/mL nach SLND als BCR definiert, wodurch eine spätere Einordnung als BCR erfolgte.

Weiter könnte auch die Anzahl der pathologisch positiven Lymphknoten die Dauer des BCR-freien Intervalls beeinflusst haben. In der Studie von Herlemann et al. traten bei Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl pathologisch positiver Lymphknoten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Länge des BCR-freien Intervalls auf (Herlemann et al., 2017). In der vorliegenden Dissertation wurde der Effekt der Anzahl der positiven Lymphknoten auf das BCR-freie Intervall nicht analysiert.

In weiteren wissenschaftlichen Arbeiten könnten hierzu möglicherweise maßgebliche Daten durch eine gestreutere und intensiviertere Notation von deskriptiven Merkmalen und deren anschließender Analyse erzeugt werden.

### **5.3 Überprüfung des Prognoseinstruments von Fossati et al.**

Zur Identifizierung von Patienten, die von einer SLND profitieren, entwickelten Fossati et al. auf der Basis von potentiellen Einflussfaktoren der 1-Jahres-Überlebenszeit ein Risikostratifizierungsmodell. Dieses Instrument beruht auf dem Gleason-Score, der Zeit zwischen der RP und dem PSA-Anstieg, einer Hormontherapie-Gabe bei dem PSA-Anstieg nach der RP, dem retroperitonealen Uptake bei der PET/CT-Untersuchung, der Anzahl an positiv markierten Lymphknoten bei der PET/CT und dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der SLND (Fossati et al., 2019). Die angestrebte Ergänzung des Instruments um die Lokalisation der betroffenen Lymphknoten-Regionen war nicht möglich, da zwischen den Subgruppen nach der Lokalisation der Lymphknotenmetastasierung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Länge des BCR-freien Intervalls bestand. Ebenso erwies sich die Testgüte des Instruments für das vorliegende Patientenkollektiv als unzureichend. Diese Befunde verdeutlichen die dringende Notwendigkeit der Überarbeitung des Risikostratifizierungsmodells, um verlässliche Empfehlungen für die Zuführung von Patienten zur SLND geben zu können.

## **5.4 Gruppe ohne pathologisch positive Lymphknoten**

In der vorliegenden Dissertation zeigten auch Patienten mit nach der SLND pathologisch negativ klassifizierten Lymphknoten ein BCR-freies Intervall mit einem mittleren Effekt ( $p < 0,001$ ; Cohen's  $d = 0,736$ ), das sich bezüglich der Dauer nicht signifikant von den BCR-freien-Intervallen bei pathologisch positiven Patienten unterschied ( $p = 0,501$ ). Auch Herlemann et al. fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der klinisch rezidiv-freien Raten bei pathologisch positiven und pathologisch negativen Patienten nach einem Jahr (64,7 % vs. 64,3 %), nach drei Jahren (58,2 % vs. 39,4 %) und nach fünf Jahren (36,4 % vs. 23,9 %) (Herlemann et al., 2017).

Erklärungsansätze für dieses Phänomen sind bisher aus der Literatur nicht bekannt. Möglicherweise könnte es sich um einen Placebo-Effekt handeln, bei dem eine physiologische Veränderungen des PSA-Wertes und der Tumorzellen trotz einer Scheinbehandlung entstehen. Eine weitere mögliche Erklärung könnte eine akzidentelle Entfernung des Tumorgewebes durch das operationstechnische Personal darstellen. Als mögliche Fehlerquelle sollte zudem die Aufarbeitung des Materials durch die pathologische Abteilung in Betracht gezogen werden.

## **5.5 Limitation und Studienkritik**

Zu den Hauptfaktoren, die die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie einschränken, gehören das retrospektive Studiendesign, die Rekrutierung der Patienten in lediglich zwei Universitätskliniken, da hieraus möglicherweise ein Selektionsbias resultiert, und vor allem die geringe Subgruppenbesetzung.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren die Patientendaten teilweise unvollständig, sodass sich das Studienkollektiv bei einigen Berechnungen weiter verkleinerte. Beispielsweise wurden unter anderem durch den Wechsel der betreuenden ÄrztInnen nicht für alle Patienten sämtliche deskriptiven Daten dokumentiert.

Die Operationen der, in die vorliegende Studie eingeschlossenen, Patienten wurden von lediglich drei Operateuren des Universitätsklinikums Aachen und des Universitätsklinikums Köln durchgeführt. Daher ist von einer geringen Varianz bei den angewendeten Operationsmethoden auszugehen. Die Beschränkung der Patientenrekrutierung auf zwei klinische Zentren schränkt jedoch die Repräsentativität der erhobenen Daten aufgrund eines Selektionsbias der Regionalität und Mobilität möglicherweise ein.

Die reguläre Nachkontrolle des Prostata-Karzinoms mittels PSA-Wert-Messung erfolgt in den allgemeinmedizinischen oder urologischen Praxen alle drei Monate. Diese Praxis führt möglicherweise zu einer ungenauen Bestimmung der Dauer des BCR-freien Intervalls. Zur Vermeidung dieser Ungenauigkeit könnte in nachfolgenden Studien eine engmaschigere Kontrolle stattfinden.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle der vorliegenden Dissertation sind Ungenauigkeiten bei der pathologischen Bewertung des Prostatakarzinoms und des Gleason-Scores. Die Studie von Egevad et al. belegt die Untersucherabhängigkeit der Bewertung der Patienten mittels des Gleason-Scores, die im Einzelfall stark variieren kann. Ein solcher potenzieller Untersucher-Bias schränkt die Validität und Reproduzierbarkeit der Daten deutlich ein (Egevad, Ahmad, Algaba, Berney, Boccon-Gibod, Comperat, . . . Camparo, 2013).

Der größte limitierende Faktor dieser Ausarbeitung stellt die geringe Größe der Subgruppen bezogen auf die Lymphknoten-Lokalisation dar (z. B. N = 4 mit atypischer Lokalisation). Eine statistische Signifikanz möglicher bestehender Unterschiede zwischen den Gruppen war nur schwer nachweisbar, sodass häufig nur Tendenzen beschrieben werden konnten. Beispielsweise zeigten Patienten mit einer atypischen Lokalisation der Lymphknotenmetastasen ein deutlich längeres BCR-freies Intervall von im Mittel 21,8 Monaten als Patienten mit Lymphknotenmetastasen an anderen Lokalisationen mit im Mittel  $\leq 10,2$  Monaten. Der Unterschied erreichte aber dennoch keine statistische Signifikanz. Damit kann die vorliegende Arbeit lediglich Hinweise auf die Patientenklientele liefern, die von der SLND am meisten profitieren. Für eine Steigerung der statistischen Power sollten künftig Studien mit größeren Kollektiven und einer gleichmäßigeren Verteilung auf die Lokalisationsgruppen durchgeführt werden.

## 5.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Leitliniengerecht wird das lymphogen-metastasierte Prostatakarzinom derzeit mittels perkutaner Salvage-Strahlentherapie oder Androgen-Deprivation behandelt (Egevad et al., 2013). In der vorliegenden Studie sollte über die Analyse des BCR-freien Intervalls geprüft werden, welche Patienten von einer SLND vorrangig profitieren und bei welcher Lymphknoten-Lokalisation eine weitere Therapie hinausgezögert werden kann.

Insgesamt konnten die vorliegenden Daten sicher belegen, dass die SLND eine PSA-Progression verzögern kann ( $p < 0,001$ ) sowie einen BCR-freien Intervall von im Mittel 10,2 Monaten erzeugt. Die Analyse der Subgruppen bestätigte diesen positiven Effekt der SLND für Patienten mit fortgeschrittenen, typischen und multifokalen Lymphknotenmetastasen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bestand jedoch nicht, sodass alle untersuchten Patientengruppen von der SLND gleichermaßen zu profitieren schienen und die Lokalisation der Lymphknoten-Metastasierung als prognostischer Einflussfaktor bis auf die Ausnahme der atypischen Lokalisation vermutlich unbedeutend ist.

Eine gewünschte Präzisierung des Patientenprofils mit Charakteristika, die für ein langes BCR-freies Intervall besonders hervorgehoben zu sein scheinen, konnte in der vorliegenden Dissertation nicht statistisch signifikant erfolgen, da alle Gruppen unabhängig von der Lymphknotenlokalisierung von der SLND zu profitieren schienen. Jedoch sprechen die 1-Jahres-BCR-freien Überlebensraten von 27,0 % und die Senkung des PSA-Wertes um 1,02 ng/ml dafür, die SLND in Abwägung der Risiken bei Lymphknotenmetastasen als Therapieoption nach einer RP in Erwägung zu ziehen.

Da die Identifikation von Patienten, bei denen eine SLND mit hoher Wahrscheinlichkeit ein langes BCR-freies Intervall zur Folge hat, für die Beratung und Behandlung von Patienten mit lymphogen-metastasiertem Prostatakarzinom von großer Bedeutung ist, sollte die Therapieentscheidung daher weiterhin stets individuell auf der Basis einer umfangreichen Diagnostik getroffen werden.

Die, in der vorliegenden Dissertation ermittelten, tendenziellen Unterschiede zwischen den Subgruppen mit unterschiedlichen Lokalisationen der Lymphknotenmetastasen, sollten in zukünftigen Studien mit größerer Subgruppenbesetzung weiter untersucht werden. Da in der vorliegenden Analyse bei Patienten mit atypisch lokalisierten Lymphknotenmetastasen eine klinisch relevante Reduktion des PSA-Wertes nach der SLND detektiert wurde, sollte das Outcome dieser seltenen Subgruppe im Rahmen einer multinationalen Multicenter-Studie untersucht werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- Abufaraj, M., Grubmuller, B., Zeitlinger, M., Kramer, G., Seitz, C., Haitel, A., . . . Hartenbach, M. (2019). Prospective evaluation of the performance of [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT(MRI) for lymph node staging in patients undergoing super-extended salvage lymph node dissection after radical prostatectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(10), 2169-2177. doi:10.1007/s00259-019-04361-0
- Agaimy, A. A., Bauersfeld-Friemel, K., Bergmann, J., Bertz, C., Büttner-Herold, S., Grobholz, M., Gröne, R., Hartmann, H.-J., Heitz, A., Helmchen, U., Helpap, B. (2016). *Pathologie Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett* (K. K. Amann, R.; Klöppel, G. Ed.). Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.
- Alibhai, S. M., Duong-Hua, M., Sutradhar, R., Fleshner, N. E., Warde, P., Cheung, A. M., Paszat, L. F. (2009). Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *Journal of Clinical Oncology*, 27(21), 3452-3458. doi:10.1200/JCO.2008.20.0923
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., Wolf, U. (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. In: Robert Koch-Institut.
- Beyer, T. (2009). PET/CT-Grundlagen. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 181(S 01). doi:10.1055/s-0029-1221110
- Bonkhoff, H. (2005). Differenzialdiagnose des Prostatakarzinoms – Rolle der Mustererkennung und der Immunhistochemie. *Der Pathologe* (6).
- Bostwick, D. G. (1997). *Neoplasms of the Prostate*. In *Urologic Surgical Pathology*. Saint-Louis: Mosby.
- Bravi, C. A., Fossati, N., Gandaglia, G., Suardi, N., Mazzone, E., Robesti, D., . . . Briganti, A. (2020). Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *European Urology*, 78(5), 661-669. doi:10.1016/j.eururo.2020.06.043
- Bruno, S. M., Falagario, U. G., d'Altillia, N., Recchia, M., Mancini, V., Selvaggio, O., . . . Carrieri, G. (2021). PSA Density Help to Identify Patients With Elevated PSA Due to Prostate Cancer Rather Than Intraprostatic Inflammation: A Prospective Single Center Study. *Frontiers in Oncology*, 11, 693684. doi:10.3389/fonc.2021.693684
- Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., . . . Southwick, P. C. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *Journal of Urology*, 151(5), 1283-1290. doi:10.1016/s0022-5347(17)35233-3
- Chen, Y. C., Page, J. H., Chen, R., Giovannucci, E. (2008). Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate*, 68(14), 1582-1591. doi:10.1002/pros.20825

- Cheng, L., Montironi, R., Bostwick, D. G., Lopez-Beltran, A., Berney, D. M. (2012). Staging of prostate cancer. *Histopathology*, 60(1), 87-117. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hoboken: Taylor and Francis.
- D'Amico, A. V., Chen, M. H., Roehl, K. A., Catalona, W. J. (2004). Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *New England Journal of Medicine*, 351(2), 125-135. doi:10.1056/NEJMoa032975
- de Lamirande, E. (2007). Semenogelin, the main protein of the human semen coagulum, regulates sperm function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 33(1), 60-68. doi:10.1055/s-2006-958463
- de Rooij, M., Hamoen, E. H., Futterer, J. J., Barentsz, J. O., Rovers, M. M. (2014). Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR: American Journal of Roentgenology*, 202(2), 343-351. doi:10.2214/AJR.13.11046
- Derks, Y. H. W., Lowik, D., Sedelaar, J. P. M., Gotthardt, M., Boerman, O. C., Rijpkema, M., . . . Heskamp, S. (2019). PSMA-targeting agents for radio- and fluorescence-guided prostate cancer surgery. *Theranostics*, 9(23), 6824-6839. doi:10.7150/thno.36739
- Do, T., Parker, R. G., Do, C., Tran, L., Do, L., Dolkar, D. (1998). Salvage radiotherapy for biochemical and clinical failures following radical prostatectomy. *Cancer Journal from Scientific American*, 4(5), 324-330.
- Dubey, S., Vanveldhuizen, P., Holzbeierlein, J., Tawfik, O., Thrasher, J. B., Karan, D. (2012). Inflammation-associated regulation of the macrophage inhibitory cytokine (MIC-1) gene in prostate cancer. *Oncology Letters*, 3(5), 1166-1170. doi:10.3892/ol.2012.635
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., (2019). DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Abgerufen am 02.07.2023 von [https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-055l\\_S1\\_PSMA-Liganden-PET-CT-Diagnostik-Prostatakarzinoms\\_2022-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-055l_S1_PSMA-Liganden-PET-CT-Diagnostik-Prostatakarzinoms_2022-04.pdf)
- Eastham, J. (2017). Prostate cancer screening. *Investig Clin Urol*, 58(4), 217-219. doi:10.4111/icu.2017.58.4.217
- Egevad, L., Ahmad, A. S., Algaba, F., Berney, D. M., Boccon-Gibod, L., Comperat, E., . . . Camparo, P. (2013). Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*, 62(2), 247-256. doi:10.1111/his.12008
- Epstein, J. I. C., Walsh, P. C., Carmichael, M., Brendler, C. B. (1994). Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 271(5), 368-374. Abgerufen am 20.04.2020 von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506797>
- Epstein, J. I. C., Antonio L. ; Humphrey, P. A. (2011). *AFIP Atlas of Tumor Pathology (Vol. 14)*. Washington D.C.: The American Registry of Pathology.
- Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., . . . Cooney, K. A. (2012). Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer

- risk. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 141-149. doi:10.1056/NEJMoa1110000
- Fossati, N., Suardi, N., Gandaglia, G., Bravi, C. A., Soligo, M., Karnes, R. J., . . . Briganti, A. (2019). Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *European Urology*, 75(1), 176-183. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.009
- Friedrich, M., Steiner, T., Popken, G. (2013). Die Macht der Maschinen – Notwendigkeit der roboterassistierten Prostatektomie. *Aktuelle Urologie*(44 (02)), 129 - 136. doi:10.1055/s-0033-1334961
- Fröhner, M., Grubmüller, B., Klatte, T., Kunath, F., Miller, K., Otto, W., . . . Wullich, B. (2020). PSA-Density. In D. Jocham, K. Miller, M. Burger, M. Schrader (Eds.), *Praxis der Urologie* (4., vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Gandaglia, G., Sun, M., Popa, I., Schiffmann, J., Trudeau, V., Shariat, S. F., . . . Karakiewicz, P. I. (2015). Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13(3), e123-130. doi:10.1016/j.clgc.2014.12.003
- Gasser, T. C., Sulser, T., Fichtner, J., Stief, C., Thüroff, J. W. (2004). Radikale Prostatektomie: Welcher Zugang für welchen Patienten? *Deutsches Ärzteblatt*. doi:101(28-29): A-2055
- Grubb, R. L., 3rd, Pinsky, P. F., Greenlee, R. T., Izmirlian, G., Miller, A. B., Hickey, T. P., . . . Andriole, G. L. (2008). Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU International*, 102(11), 1524-1530. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08214.x
- Herlemann, A., Kretschmer, A., Buchner, A., Karl, A., Tritschler, S., El-Malazi, L., . . . Gratzke, C. (2017). Salvage lymph node dissection after (68)Ga-PSMA or (18)F-FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients. *Oncotarget*, 8(48), 84180-84192. doi:10.18632/oncotarget.21118
- Hoffmann, M.A, Wieler, H. J., Smolka, K., Schmelz, H.U., Waldeck, S. (2018). PSMA PET/CT und PET/MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Wehrmedizinische Monatsschrift* (62(8)), 266 - 270.
- Hofman, M. S., Lawrentschuk, N., Francis, R. J., Tang, C., Vela, I., Thomas, P., . . . Murphy, D. G. (2020). Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 395(10231), 1208-1216. doi:10.1016/s0140-6736(20)30314-7
- Jilg, C. A., Drendel, V., Rischke, H. C., Beck, T., Vach, W., Schaal, K., . . . Meyer, P. T. (2017). Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *Theranostics*, 7(6), 1770-1780. doi:10.7150/thno.18421
- Jilg, C. A., Rischke, H. C., Reske, S. N., Henne, K., Grosu, A. L., Weber, W., . . . Schultze-Seemann, W. (2012). Salvage lymph node dissection with adjuvant

- radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *Journal of Urology*, 188(6), 2190-2197. doi:10.1016/j.juro.2012.08.041
- Karnes, R. J., Murphy, C. R., Bergstralh, E. J., DiMonte, G., Chevillet, J. C., Lowe, V. J., . . . Kwon, E. D. (2015). Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *Journal of Urology*, 193(1), 111-116. doi:10.1016/j.juro.2014.08.082
- Kim, E. D., Grayhack, J. T. (2006). Clinical symptoms and signs of prostate cancer. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Zentrum für Krebsregisterdaten. (2019). Krebsarten. Abgerufen am 29.02.2020 von [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html)
- Kristiansen, G., Egevad, L., Amin, M., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A., . . . Epstein, J. I. (2016). The 2014 consensus conference of the ISUP on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Pathologie*, 37(1), 17-26. doi:10.1007/s00292-015-0136-6
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (AWMF)). (2019). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF Registernummer: 043/022OL. Abgerufen am 20.04.2020 von [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, (AWMF)). (2021). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, AWMF Registernummer: 043/022OL. Abgerufen am 04.07.2022 von [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf)
- Li, R., Wheeler, T., Dai, H., Frolov, A., Thompson, T., Ayala, G. (2004). High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *American Journal of Surgical Pathology*, 28(7), 928-934. doi:10.1097/00000478-200407000-00013
- Magi-Galluzzi, C., Evans, A. J., Delahunt, B., Epstein, J. I., Griffiths, D. F., van der Kwast, T. H., . . . Humphrey, P. A. (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern Pathology*, 24(1), 26-38. doi:10.1038/modpathol.2010.158
- Maru, N., Otori, M., Kattan, M. W., Scardino, P. T., Wheeler, T. M. (2001). Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Human Pathology*, 32(8), 828-833. doi:10.1053/hupa.2001.26456
- Maru, S., Uchino, H., Osawa, T., Chiba, S., Mouri, G., Sazawa, A. (2018). Long-term treatment outcomes of intermittent androgen deprivation therapy for relapsed

- prostate cancer after radical prostatectomy. *PloS One*, 13(5), e0197252. doi:10.1371/journal.pone.0197252
- Mills, S. E., Carter, D., Greenson, J. K. (2004). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology* (Vol. 4): Lippincott Williams & Wilkins.
- Mitsuzuka, K., Arai, Y. (2018). Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *International Journal of Urology*, 25(1), 45-53. doi:10.1111/iju.13473
- Panebianco, V., Sciarra, A., Lisi, D., Galati, F., Buonocore, V., Catalano, C., . . . Pasiariello, R. (2012). Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *European Journal of Radiology*, 81(4), 700-708. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.095
- Perera, M., Papa, N., Christidis, D., Wetherell, D., Hofman, M. S., Murphy, D. G., . . . Lawrentschuk, N. (2016). 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. *European Urology*, 70(6), 926-937. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.021
- Ploussard, G., Gandaglia, G., Borgmann, H., de Visschere, P., Heidegger, I., Kretschmer, A., . . . Briganti, A. (2019). Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology*, 76(4), 493-504. doi:10.1016/j.eururo.2018.10.041
- Porres, D., Pfister, D., Thissen, A., Kuru, T. H., Zugor, V., Buettner, R., . . . Heidenreich, A. (2017). The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(1), 85-92. doi:10.1038/pcan.2016.54
- Randazzo, M. (2017). Chirurgische Optionen beim metastasierten Prostatakarzinom *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 19 (1), 31-33.
- Ravi, P., Karnes, R. J., Rangel, L. J., Pagliaro, L. C. (2018). Outcomes and Prognostic Factors in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Recurrence after Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*, 200(5), 1075-1081. doi:10.1016/j.juro.2018.04.070
- Rischke, H. C., Schultze-Seemann, W., Wieser, G., Kronig, M., Drendel, V., Stegmaier, P., . . . Jilg, C. A. (2015). Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(4), 310-320. doi:10.1007/s00066-014-0763-5
- Robert-Koch-Institut. (2019). Prostatakrebs (Prostatakarzinom). Abgerufen am 20.04.2020 von [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostata\\_krebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostata_krebs_node.html)
- Saraon, P., Jarvi, K., Diamandis, E. P. (2011). Molecular alterations during progression of prostate cancer to androgen independence. *Clinical Chemistry*, 57(10), 1366-1375. doi:10.1373/clinchem.2011.165977
- Schlemmer, H.-P. (2017). multiparametrische MR-Bildgebung beim Prostatakarzinom. *Radiologie up2date*, 17(01), 43-60. doi:10.1055/s-0042-122604

- Schlomm, T., Sauter, G. (2016). Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score - Status 2016. *Deutsches Ärzteblatt*, 113(33-34), 14-17. doi:10.3238/Per-sUro.2016.08.22.03
- Selbherr, D. (2013). Evaluation von offener radikaler Prostatektomie und robotergestützter Operationstechnik bezüglich präoperativer Patientencharakteristika und perioperativer klinischer Parameter – ein single-surgeon Vergleich. Eberhard Karls Universität zu Tübingen,
- Stone, L. (2019). The IMPACT of BRCA2 in prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 16(11), 639. doi:10.1038/s41585-019-0249-4
- Suardi, N., Capitanio, U., Chun, F. K., Graefen, M., Perrotte, P., Schlomm, T., . . . Karakiewicz, P. I. (2008). Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer*, 113(8), 2068-2072. doi:10.1002/cncr.23827
- Thomas, C., Melchior, S. W. (2019). PSA-Quotient (freies PSA/t-PSA). In M.-S. Michel & J. W. Thüroff (Eds.), *Urologische Differenzialdiagnose (3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.)*: Georg Thieme Verlag.
- Union for International Cancer Control (2011). *TNM classification of malignant tumours - 7th ed. Changes between the 6th and 7th editions.*
- van der Sar, E. C. A., van Kalmthout, L. M., Lam, M. G. E. H. (2020). PSMA PET/CT in primary prostate cancer diagnostics: an overview of the literature. *Tijdschrift voor Urologie*, 10(6), 101-108. doi:10.1007/s13629-020-00297-5
- Wallis, C. J. D., Mahar, A. L., Choo, R., Herschorn, S., Kodama, R. T., Shah, P. S., . . . Nam, R. K. (2016). Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 352, i851. doi:10.1136/bmj.i851
- Wallis, C. J. D., Glaser, A., Hu, J. C., Huland, H., Lawrentschuk, N., Moon, D., . . . Nam, R. K. (2018). Survival and Complications Following Surgery and Radiation for Localized Prostate Cancer: An International Collaborative Review. *European Urology*, 73(1), 11-20. doi:10.1016/j.eururo.2017.05.055
- Walsh, P. C., Partin, A. W. (1997). Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer*, 80(9), 1871-1874. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1871::aid-cncr28>3.0.co;2-1
- Yuan, J. J., Coplen, D. E., Petros, J. A., Figenschau, R. S., Ratliff, T. L., Smith, D. S., Catalona, W. J. (1992). Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *Journal of Urology*, 147(3 Pt 2), 810-814. doi:10.1016/s0022-5347(17)37392-5

## 7 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Fünf Gleason-Muster des Prostatakarzinoms (Schlomm, Sauter, 2016)  | 13 |
| Abbildung 2: Beispielhafte multiparametrische Prostata-Magnetresonanztomografie (MRT) bei einem Prostatakarzinom (Schlemmer, 2017)  | 17 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung der Beckengefäße mit den Entnahmeregionen der Lymphknoten bei einer Salvage-Lymphadenektomie (Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Fossati et al., 2019)  | 30 |
| Abbildung 4: Aufteilung des Patientenkollektivs nach dem pathologisch nachgewiesenen Lymphknoten-Befall (Einteilung der Subgruppen s. Kapitel 3.3)  | 34 |
| Abbildung 5: Mittlere Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) vor (präoperativ) und nach (postoperativ) der Salvage-Lymphadenektomie (SLND) bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ). | 40 |
| Abbildung 6: Biochemisch rezidiv-(BCR)-freies Intervall bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ) – Box-Plot  | 43 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des biochemisch rezidivfreien (BCR) Intervalls bei Patienten der Subgruppen (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) mit pathologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen  | 45 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des biochemischen rezidivfreien (BCR) Intervalls bei Patienten mit und ohne pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen   | 46 |
| Abbildung 9: Receiver operating characteristic (ROC) Kurve der Ergebnisse des Instruments von Fossati et al. zur Identifikation von Patienten, die von einer Salvage-Lymphadenektomie (SLND) profitieren  | 49 |
|   | 63 |

## 8 Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Tumorstadien nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Union for International Cancer Control, 2011)   | 12 |
| Tabelle 2: Vergleich Gleason-Score und Graduierungsgruppen der International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Kristiansen et al., 2016  | 14 |
| Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, positive sowie negative Vorhersagewerte und diagnostische Präzision der PSMA-11-PET/CT bei 65 Patienten – regionale und subregionale Analysen (Abufaraj et al., 2019).  | 24 |
| Tabelle 4: Verwendete statistische Parameter nach Quelle   | 28 |
| Tabelle 5: Deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs   | 37 |
| Tabelle 6: Post-hoc Test nach Bonferroni-Korrektur zur Operationsdauer in den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten  | 38 |
| Tabelle 7: Post-hoc Test nach Bonferroni-Korrektur zur Dauer des stationären Aufenthaltes in den Subgruppen der Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten   | 39 |
| Tabelle 8: Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in ng/ml vor (präoperativ) und nach (postoperativ) der Salvage-Lymphadenektomie (SLND) bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)                              | 40 |
| Tabelle 9: Vergleich der Konzentrationen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in ng/ml vor (präoperativ) und nach (postoperativ) der Salvage-Lymphadenektomie (SLND) bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ) | 42 |
| Tabelle 10: Prä- und postoperative mittlere Konzentrationen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in ng/ml sowie die Differenz der beiden Werte bei Patienten der Subgruppen mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale   |    |



|  |    |
|--|----|
| Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)  | 42 |
| Tabelle 11: Einstichproben- t-Test für unabhängige Stichproben bezüglich des biochemisch rezidivfreien Intervalls (BCR) bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ) | 44 |
| Tabelle 12: Biochemisches rezidiv-(BCR)-freie Überlebensraten und der mediane BCR-freie Überlebenszeit bei Patienten mit pathologisch positiven Lymphknoten (fortgeschrittene, atypische, typische, multifokale Lokalisation) und bei Patienten ohne pathologisch positive Lymphknoten (pathologisch negativ)                  | 47 |
| Tabelle 13: Überprüfung der Testgüte des Instruments von Fossati et al. mit den Daten des vorliegenden Patientenkollektivs – Sensitivität und Spezifität der Wahrscheinlichkeit des 12-Monats rezidivfreien Überlebens   | 48 |