

**Out-PSL - Onkologisches Outcome von Patienten mit lokal
begrenztem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie
und pelviner Sentinel-Lymphadenektomie unter
Berücksichtigung der Anzahl positiver Lymphknoten im
Langzeitverlauf
– eine retrospektive Datenauswertung**

Von der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl von Ossietzky
Universität Oldenburg zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

angenommene Dissertation

von Frau Kim Laura Mähr
geboren am 03.03.1994 in Friedrichshafen

Betreut durch:

Prof. Dr. med. Alexander Winter

Stellvertretender Klinikdirektor der Universitätsklinik für Urologie

Klinikum Oldenburg

Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg

Tel: 0441 403 2302

winter.alexander@klinikum-oldenburg.de

Zweitbetreuer:

Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek

Klinikdirektor der Universitätsklinik für Urologie

Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg

Tel: 0441 403 2302

friedhelm.wawroschek@klinikum-oldenburg.de

Tag der mündlichen Prüfung: 30.Juni 2025

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom	4
Komplikationen der extendierten Lymphadenektomie.....	6
Das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie	7
Ziel dieser Studie.....	11
Methoden.....	12
Studientyp	12
Studienpopulation und Setting.....	12
Technik der Sentinel-Lymphadenektomie und histopathologische Aufarbeitung	13
Aufklärung und Einwilligung	13
Datenerfassung und Datenquelle	14
Datenmanagement und Datenschutz	14
Ethische Aspekte.....	15
Finanzierung.....	15
Variablen	15
Statistische Analyse	20
Ergebnisse.....	22
Eingeschlossene Patienten	22
Patientencharakteristika und präoperative Tumordaten	23
Operationsdaten.....	24
Histopathologische Tumordaten.....	26
Ergebnisse der LA.....	26
Nachsorgedaten	30
Subgruppenanalyse LK-positive Patienten	33
Subgruppenanalyse nach präoperativer Rezidiv-Risikogruppe nach D'Amico...	37
Einflussfaktoren für BCR-freies Überleben.....	39
Komplikationen.....	40
Komplikationen bei der Tracer-Injektion.....	40
Intra- und postoperative Komplikationen.....	40
Diskussion	43
Onkologisches Outcome	43
Komplikationsrate.....	46
Limitationen	47
Schlussfolgerung	49
Zusammenfassung	50
Summary	51
Schriftenverzeichnis	52
Danksagung und Würdigung weiterer Beitragender	58

Anhang	I
Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	II
Checkliste RECORD-Statement.....	III
Ethikvotum	VII

Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Tumorerkrankung und zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes in Deutschland mit deutlicher Zunahme der Inzidenz nach dem 50. Lebensjahr (1). Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)(2). Die Bezeichnung lokal begrenztes, klinisch nicht metastasiertes PCa umfasst die Stadien T1-2. Bei den Stadien T3-4 ohne Anhalt für Metastasen spricht man von lokal fortgeschrittenem PCa (2).

Die Einteilung des lokal begrenzten, klinisch nicht metastasiertem PCa erfolgt üblicherweise, auf Grundlage der Untersuchungen von D'Amico et al., nach der Risikogruppenklassifikation der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) entsprechend des Rezidivrisikos in drei Gruppen (3,4). Grundlage für die Risikostratifizierung sind dabei der präoperative Wert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), die klinische T-Kategorie (basierend auf der digital-rektalen Untersuchung) sowie der durch die Pathologie zu ermittelnde Gleason Score (GS) beziehungsweise die Gruppierung im Graduierungssystem der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP-Gruppe) der Stanzbiopsie (3,4). :

- Niedriges Risiko: PSA < 10 ng/mL, GS < 7 (ISUP-Gruppe 1) und cT1-2a
- Mittleres Risiko: PSA 10–20 ng/mL, GS 7 (ISUP-Gruppe 2/3) und cT2b
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/mL, GS > 7 (ISUP-Gruppe 4/5) und cT2c

Eine primäre Therapieoption bei Patienten mit lokal begrenzten, klinisch nicht metastasiertem PCa stellt die radikale Prostatektomie (RP) dar (5). Dabei handelt es sich um einen kurativen Therapieansatz.

Zur Tumornachsorge nach RP gehört die regelmäßige Messung des PSA-Werts (4,5). Dieser ist der sensitivste und aktuell der einzige validierte Biomarker zum Nachweis eines Rezidivs (6). Entsprechend der deutschen Leitlinie entspricht nach RP ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert > 0,2 ng/ml einem biochemischen Rezidiv (BCR) (5). Die europäische Leitlinie betont darüber hinaus aber, dass ein BCR von einem klinisch auch wirklich bedeutsamen Tumorrezidiv im Sinne eines systemischen Progresses unterschieden werden muss (4). Ein systematisches Review aus 2019 kommt zu dem Schluss, dass nur ein gewisser Anteil an Patienten mit BCR nach RP eine erhöhte tumorspezifische Mortalität aufweist (7). In einer anschließenden Metaanalyse wurde untersucht, welche Patienten- und Tumorfaktoren bezüglich der tumorspezifischen

Mortalität, der Gesamtsterblichkeit und der Entwicklung von Fernmetastasen prognostisch bedeutsam sind. Dabei zeigten sich folgende Zusammenhänge (7):

Anstieg der tumorspezifischen Mortalität als auch der Gesamtsterblichkeit bei

- Kürzerer PSA-Verdopplungszeit
- Kürzerem Intervall bis zum BCR
- Höherem GS des Prostatektomie-Präparats

Häufigere Entstehung von Fernmetastasen bei

- Positivem pathologischen Resektions-Status
- Höherem GS des Prostatektomie-Präparats
- Höherer pathologischer T-Kategorie
- Kürzerer PSA-Verdopplungszeit
- Einem PSA-Wert $>0,5\text{ng/ml}$ vor Salvage-Radiation

Unabhängig von den in dieser Studie untersuchten Faktoren ist auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (LKM) ein Prädiktor für den weiteren Verlauf (8,9). Die Prävalenz von LKM beim klinisch lokal begrenzten PCa liegt zwischen 0 und 37% (10). Bei Patienten mit einem mittlerem oder hohem Risiko nach D'Amico liegt hingegen in 5 bis 70% der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung vor (11).

Die Metastasierung erfolgt bei soliden Tumoren häufig als erstes über die regionalen Lymphknoten (LK), da die Tumorzellen sich entlang der Lymphgefäße von ihrem Ursprungsorgan aus ausbreiten (12). Die Lymphabflusswege der Prostata sind besonders komplex. Lymphknotenmetastasen finden sich am häufigsten in den LK-Stationen der Arteria und Vena iliaca externa, der Arteria und Vena iliaca interna sowie in den LK der sogenannten Fossa obturatoria (Region zwischen der Vena iliaca externa und dem Nervus obturatorius) (13). Darüber hinaus kommen aber auch die LK Stationen entlang der Arteria und Vena iliaca communis, die präsakralen, die paravesikalen, die pararektalen und paraprostatischen LK als erstdrainierende LK in Frage (13,14). In **Abbildung 1** ist die anteilmäßige Verteilung der LKM über die LK-Stationen dargestellt.

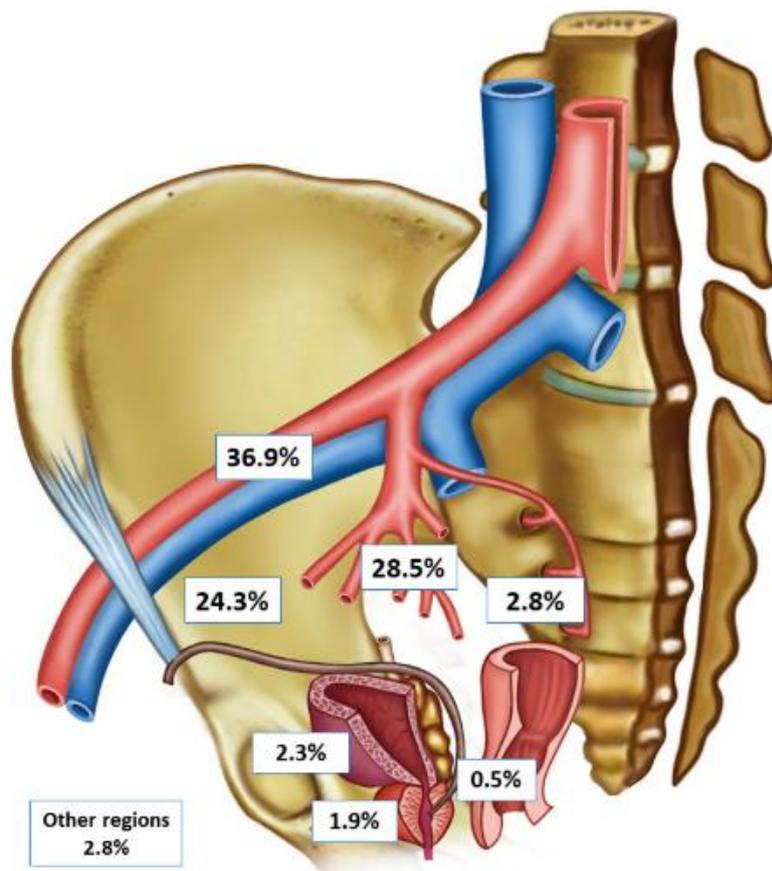


Abbildung 1 Verteilung der LKM basierend auf den intraoperativen Befunden von 61 Patienten mit high risk PCa: A.iliaca externa 36,9%, A.iliaca interna 28,5%, Fossa obturatoria 24,3%, präsakral 2,8%, paravesical 2,3%, paraprostatisch 1,9%, prararektal 0,1% und andere Regionen 2,8% (Quelle: Winter et al. (15))

Zur Prädiktion der lymphogenen Metastasierung beim PCa wird in der deutschen Leitlinie das Nomogramm von Briganti et al. empfohlen (5,16,17). Je nach vorhergesagter Wahrscheinlichkeit sollten die Risiken einer pelvinen Lymphadenektomie (pLA) gegenüber dem zu erwartenden Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom

Die pLA im Rahmen der RP liefert genaue Informationen zum LK-Staging und zur Prognoseabschätzung (18). Als nicht-invasive Techniken des LK-Staging kommen die Magnetresonanztomografie (MRT), die Computertomografie (CT) oder beides auch kombiniert mit der Prostata-spezifischen Membranantigen Positronen-Emissions-Tomografie (PSMA-PET) zum Einsatz. Vor allem die Kombination aus PSMA-PET/MRT bzw. CT zeigt eine höhere Genauigkeit für den Nachweis von LKM als die konventionelle Schnittbilddiagnostik alleine oder auch die Knochenszintigrafie, wenn man die Diagnostik von möglichen Knochenmetastasen mit einbezieht (19,20). Diese Technik weist jedoch aufgrund begrenzter räumlicher Auflösung und teils noch nicht ausreichender Vaskularisierung klare Schwächen bei kleinen Metastasen (<5mm) auf und kann Mikrometastasen (<2 mm) übersehen (21,22). Daher bleibt die histologische Sicherung aktuell weiterhin der Goldstandard zum LK-Staging beim PCa (4).

Die pLA erscheint vor allem dann sinnvoll, wenn das Risiko für eine LK-Beteiligung entsprechend Nomogramm 5% bzw. 7% nach MRT-gesteuerter Biopsie übersteigt (16,17,23,24).

Das korrekte LK-Staging ist bedeutsam, da nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die genaue Anzahl der LKM für das weitere Procedere eine Rolle spielt. Studien zeigen, dass insbesondere Patienten mit nur wenigen befallenen LK auch ohne weitere Therapie ein gutes onkologisches Outcome haben können (25–28). Diese Ergebnisse berücksichtigt auch die EAU in ihren Empfehlungen zur adjuvanten Therapie nach RP: Patienten mit ≤ zwei befallenen LK und einem PSA <0,1ng/ml können ohne adjuvante Therapie nachgesorgt werden (4). Das Ergebnis der pLA hat dementsprechend eine maßgebliche therapeutische Konsequenz. Die Resektion von positiven LK könnte darüber hinaus auch einen direkten therapeutischen Effekt haben, wie Daten aus der sekundären LK-Chirurgie zeigen. In der Untersuchung von Winter et al. blieb knapp ein Drittel der Patienten mit einem befallenen LK nach Salvage-LA ohne weitere adjuvante Therapie langfristig ohne erneutes BCR (29).

Die Wahrscheinlichkeit LKM nachzuweisen, steigt mit der Anzahl der entnommenen LK (11,30). Darauf basierend empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie, dass, wenn eine pLA durchgeführt wird, mindestens 10 LK entfernt werden sollen (5). Die Leitlinie der EAU empfiehlt, wenn lymphadenektomiert wird, die extendierte Lymphadenektomie (eLA) (4). Dieses Template umfasst die LK-Stationen entlang der Vena iliaca externa, der Arteria iliaca

interna sowie die LK der sogenannten Fossa obturatoria und die präsakralen LK (31,32). Es wird aber auch betont, dass dieses Vorgehen durch die mit der pLA verbundenen Risiken mit einer erhöhten Morbidität einhergeht (5). Der genaue Umfang der pLA ist daher nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (33).

Bezüglich des onkologischen Outcomes gibt es bisher nur retrospektive Studien, die einen möglichen Effekt der pLA zeigen (34). Kontrollierte Studien konnten dagegen bisher keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt durch die pLA nachweisen (35,36).

Komplikationen der extendierten Lymphadenektomie

Die pLA kann mit spezifischen Komplikationen einhergehen. Nicht immer ist klar unterscheidbar, ob eine Komplikation im Rahmen der pLA oder im Rahmen der RP auftritt. Cacciamani et al. teilen dementsprechend die Komplikationen während und nach RP und pLA neben der Einteilung in intra- und postoperative Komplikationen auch in „strongly related“, „likely related“ und „unlikely related“ zur pLA ein (37). Zu den intraoperativen Komplikationen zählen Verletzungen des N. obturatorius und der Iliakalgefäße (strongly related), Verletzungen der Ureteren sowie intraoperative Blutungen (likely related). Zu den postoperativen Komplikationen gehören lymphatische Komplikationen wie Lymphozelen, Lymphödeme und die verlängerte Lymphsekretion (strongly related) sowie thrombembolische Ereignisse und Beckenhämatome (likely related). Ihre Metaanalyse zeigt, dass bei 14,1% der Patienten mindestens eine postoperative Komplikation auftrat. Davon war fast ein Drittel lymphatisch bedingt und damit „strongly related“ zur pLA (37). Mindestens eine intraoperative Komplikation trat in 1,8% der Fälle auf, dabei waren jedoch 58,8% „unlikely related“ zur pLA (37).

Schon länger ist darüber hinaus bekannt, dass die Anzahl der lymphatischen Komplikationen, welche den größten Anteil der Gesamtkomplikationen ausmacht, mit der Anzahl an entnommenen LK ansteigt (37,38).

Lymphozelen sind mit anteilig 90,6% die häufigste postoperative Komplikation (37). Durch das Auftreten von großen Lymphozelen kann wiederum der venöse Abfluss der Beckenvenen beeinträchtigt werden, was das Risiko für potenziell lebensbedrohliche thrombembolische Ereignisse (Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolie) mit einer Odds Ratio von 2,9 erhöht (39).

Außerdem führte die eLA mit Entfernung von mehr als 10 LK in der Studie von Briganti et al. zu einer signifikant längeren durchschnittlichen Krankenhausverweildauer (38).

Das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie

Mit steigender Anzahl an entfernten LK wird zwar die Staging-Genauigkeit erhöht, jedoch steigen auch die Komplikationsraten (11,30,37,38). Das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie (SLA) versucht diese Problematik zu adressieren. Bei den sogenannten Schildwächterlymphknoten bzw. aus dem englischen „sentinel lymph nodes“ (SLN) handelt es sich um die erstdrainierenden LK der Lymphabflusswege des Ursprungsorgans. Wenn ein Tumor lymphatisch metastasiert, befällt er also immer zuerst die SLN, bevor er sich entlang der nachfolgenden LK-Stationen systemisch ausbreitet (40).

Das Konzept der SLN-Biopsie als Grundlage für die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Lymphadenektomie wurde erstmals 1960 durch Gould et al. bei Tumoren der Parotis veröffentlicht (41). Seit den neunziger Jahren findet das Verfahren auch Anwendung in der Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms sowie des Mammakarzinoms (42). Bei diesen Tumorentitäten ist die SLA inzwischen eine etablierte Methode zur Darstellung der individuellen Lymphabflusswege sowie zur Festlegung der weiteren Therapie (43,44). Auch beim Penis-Karzinom stellt die SLA inzwischen eine leitliniengerechte Option zum LK-Staging dar (45).

Wawroschek et al. haben dieses Verfahren 1999 als Erste beim PCa angewendet (46). Seitdem wurden in mehrere Arbeitsgruppen verschiedene Techniken zum Auffinden der SLN bei PCa-Patienten entwickelt und validiert (47). Im Unterschied zu anderen Tumoren, bei denen die SLA zu Einsatz kommt (Malignes Melanom, Mamma- oder Peniskarzinom), zeigt das Prostatakarzinom häufig ein multifokales Wachstum innerhalb der Prostata und es ist unklar, von welchem Teil die lymphogene Metastasierung ausgeht (13). Eine gezielte Tumordinjektion ist daher nicht üblich. Der Tracer wird in der Regel präoperativ ultraschallgestützt transrektal oder wegen der Infektionsproblematik zunehmend transperineal in beide Prostatalappen injiziert. Als erster Tracer wurde hierfür ^{99m}Technetium verwendet. Die als erstes anreichernden LK können dann intraoperativ mittels Gammasonde aufgefunden und gezielt entfernt werden. Inzwischen sind neben ^{99m}Technetium auch noch weitere Tracer wie Indocyaningrün (ICG), superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPION) sowie Hybrid Marker, welche das radioaktive oder magnetische Verfahren mit dem ICG kombinieren, mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen zur Detektion der SLN beim PCa validiert worden (48).

Bei alleiniger SLA können gezielt weniger LK entnommen werden, weshalb dann besonders die lymphatischen Komplikationen signifikant seltener zu beobachten sind (49).

Eine Komplikation, die hingegen nur bei der SLA auftritt, ist die Prostatitis nach Injektion des Tracers, wenn diese, wie bei ^{99m}Technetium notwendig, nicht direkt präoperativ, sondern am Tag vor der Operation erfolgt. Dies erfordert eine antibiotische Therapie und kann in seltenen Fällen sogar zur Sepsis führen. Außerdem muss in diesem Fall die Operation verschoben werden (50). Darüber hinaus denkbare Komplikationen, die durch die Tracer-Injektion bedingt sein könnten, sind: starke Schmerzen, Kreislaufdysregulation, Blutungskomplikationen und Unverträglichkeiten bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Die diagnostische Genauigkeit der SLA wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Ein systematisches Review aus 2017 von 21 Studien zeigte, dass die SLA mit einer Sensitivität von 95,2% (Interquartilsabstand [IQR] 81,8-100) und einem negativ prädiktiven Wert von 98% (IQR 94,3-100) die Patienten mit LKM erfasst und damit die Staging-Genauigkeit von SLA und eLA vergleichbar ist (51). Ein neueres Review aus 2023, welches 24 Studien einschloss, bestätigte diese Ergebnisse und zeigte eine Sensitivität von 92,5% (IQR 82,8-100) (52). Die Falsch-negativ-Rate, im Sinne von negativen SLN bei Metastasen-positiven LK im eLA Template, betrug in 20 untersuchten Studien median 4,6% (IQR 0-10,2) (52). Bei Patienten mit hoher Tumorlast können durch die Blockade von Lymphbahnen und daraus resultierenden Umwegen des Lymphabflusses die SLN falsch negativ sein, weshalb in solchen Fällen eine zusätzlich eLA bei Patienten mit hohem Risiko sinnvoll scheint (53). Der Lymphabstrom der Prostata ist sehr komplex und unterliegt einer hohen individuellen Varianz, was bei Anwendung des etablierten eLA-Templates keine Berücksichtigung findet. So konnten in einzelnen Studien bis zu 8,3% positive SLN außerhalb des etablierten eLA Templates detektiert werden (14). Die Tatsache, dass mit der SLA gezielt auch LKM außerhalb des etablierten eLA-Templates erfasst werden, könnte auch zu einem besseren onkologischen Outcome führen.

Bisher gibt es allerdings nur wenige Studien, die sich mit dem onkologischen Outcome nach SLA beim PCa befassen haben: Rossin et al. haben in ihrem Review aus 2023 neun Studien zu diesem Thema gefunden (52). Bei den meisten davon ist das onkologische Outcome nur eine sekundäre Zielgröße. Darüber hinaus handelt es sich nur um Studien mit kurzer und mittelfristiger Nachsorgedauer. Diese lag bei median 16,5 Monaten (IQR 11,3-34,6). Bei dieser kurzen Dauer lag die mediane BCR-Rate bei 16,7% (IQR 14-37,5) (52). Darüber hinaus handelt es sich bei im Mittel nur 158 eingeschlossenen Patienten um eher kleine Untersuchungen (52). In dem Review wird außerdem diskutiert, dass die SLA in den bisherigen Studien eine mit 65,4% (IQR: 51,5–74,2) eher schlechte Sensitivität pro entferntem LK hat (52). Das liegt wohl vor allem daran, dass die SLA in der Regel nur in

Verbindung mit einer eLA erfolgt. Dabei werden im Mittel etwa 12 LK mehr entfernt als bei der alleinigen SLA, was wiederum mit vor allem mehr lymphatischen Komplikationen einhergeht und womit sich zusätzlich die Operationsdauer signifikant verlängert (49,54). Eigentliche Vorteile der SLA werden damit also konterkariert.

Im Frühjahr 2024 wurde erstmals eine Studie mit langfristiger Nachsorgedauer (median 7,1 Jahre) veröffentlicht (55). Neben dieser war das onkologische Outcome nur bei vier weiteren Studien primäre Zielgröße, wobei die Studie von Mazzone et al. eine Folgestudie zu Grivas et al. darstellt und die Patienten dieser umfasst (27,54–57). Die genannten Studien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1 Studien zum onkologischen Outcome nach SLA

Autor, Ort, Veröffentlichungs-jahr	Erhebungszeitraum, Studiendesign, verwendeter Tracer, BCR-Definition	Population	Mediane Nachsorgedauer/ Anzahl entfernter (S)LK	Onkologisches Outcome
Muck et al., Deutschland, 2014 (27)	08/2002-02/2011 Deskriptive Analyse ^{99m} Tc BCR = PSA-Anstieg über >0.2 ng/ml nach initialem Abfall unter <0.07 ng/ml.	819 Patienten mit klinisch lokalisiertem PCa 140 (17,1%) LK-positive Patienten	LK-positiven Patienten: 4,8 Jahre (IQR 2,9-6,9) Median 9 entfernte LK (IQR 3-30), davon 3 SLN (IQR 1-11)	LK-positive Patienten: BCR bei 45 (38,6%) Patienten Mittleres BCR-freies Überleben 4,7 Jahre (95%-KI: 4,1-5,3) ohne weitere Therapie, mit weiterer Therapie 7 Jahre (95%-KI: 6,4-7,5)
Mazzone et al., Niederlande, 2021 (54)	1/2006-12/2019 Roboter assistierte eLA vs. eLA +SLA eine Gruppe ^{99m} Tc + ICG Hybridtracer, eine Gruppe nur ICG BCR = zwei konsekutiv gemessene PSA-Werte über 0,2ng/ml	1168 (eLA), 161 (ICG-SLA), 351 (Hybrid SLA) Insgesamt 378 (22,5%) LK-positive Patienten, 36% in der ICG-SLA vs. 28,2% in der Hybrid SLA-Gruppe	38 Monate (IQR 14-66) Insgesamt Median 12 entfernte LK (IQR 8-18), 11 (IQR 6-15) in der eLA vs. 20 (IQR 17-25) in der ICG-SLA- vs. 17 (IQR 11-21) in der Hybrid-SLA Gruppe	5-Jahres-BCR-freies Überleben 54,9% (eLA) vs. 38,4% (ICG-SLA) vs. 57,7% (Hybrid SLA)
Claps et al., Spanien, 2021 (57)	01/2016-02/2018 ICG+eLA vs. eLA BCR = zwei konsekutiv gemessene PSA-Werte über 0,2ng/ml	Jeweils 214 gematchte Patienten mit klinisch lokalisiertem PCa 56 (26,2%) LK-positive Patienten in der SLA vs. 36 (16,8%) in der eLA-Gruppe	36,5 Monate (IQR 24,2-47,9) in der SLA vs 63,1 (IQR 36,9-84,1) in der eLA-Gruppe Median 22 entfernte LK (IQR 16-27) in der SLA vs. 14 (IQR 36,9-84,1) eLA-Gruppe	5-Jahres-BCR-freies Überleben 75,8% (SLA) vs. 65,9% (eLA) Bei den LK-positiven Patienten 54,1% vs. 24,9%
Morel et al., Frankreich, 2024 (55)	02/2009-10/2015 Deskriptive Analyse ^{99m} Tc SLA + eLA Keine BCR-Definition genannt	231 PCa-Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko für LKM 38 (16,5%) LK-positive Patienten	7,1 Jahre (95%-KI:6,6-7,5) Im Mittel 20,2 entfernte nicht-SLN (SD +/- 9,2) und 6,1 entfernte SLN (SD +/- 4)	BCR bei 84 (36,5%) Patienten
BCR = biochemisches Rezidiv, LK=Lymphknoten, SLN = Sentinellymphknoten, ^{99m} Tc= ^{99m} Technetium, PSA = Prostata-spezifisches Antigen, PCa = Prostatakarzinom, IQR = Interquartilsabstand, KI = Konfidenzintervall, eLA = extendierte Lymphadenektomie, SLA = Sentinel-Lymphadenektomie, ICG= Indocyaningrün, LKM = Lymphknotenmetastasen, SD = Standardabweichung				

Ziel dieser Studie

Wie eben beschrieben, beruhen die bisherigen Studien zum onkologischen Outcome nach SLA entweder auf zumeist geringer Fallzahl und relativ kurzer mittlere Nachsorgedauer oder diese untersuchen die SLA nur in Verbindung mit eLA, was mit mehr entfernten LK einhergeht.

Mit dieser Studie sollen daher erstmals an einer großen Fallzahl mit langer Nachsorgedauer das onkologische Outcome und die Komplikationen nach SLA und nur risikoadaptierter ergänzender eLA untersucht werden. Hierzu werden die prospektiv dokumentierten Daten des weltweit größten Registers zur SLA beim PCa der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg herangezogen.

Als primäre Fragestellung verfolgt diese Studie das onkologische Outcome bei PCa Patienten nach RP mit SLA. Primäre Zielgrößen sind dabei das Auftreten eines BCR sowie das 5-Jahres BCR-freie Überleben. Sekundäre Zielgrößen bezüglich des onkologischen Outcomes sind die tumorspezifische Mortalität, das 5-Jahres tumorspezifische Überleben, die Notwendigkeit weiterer Therapien im Verlauf sowie das 5-Jahres therapiefreie Überleben.

Sekundär werden die Komplikationsraten nach SLA beim PCa betrachtet. Zielgrößen dafür sind die Komplikationsraten unter Berücksichtigung der Clavien-Dindo-Klassifikation sowie die Notwendigkeit von Transfusionen und die Krankenhausliegedauer.

Methoden

Studientyp

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische, deskriptive Beobachtungsstudie.

Studienpopulation und Setting

Das Studienkollektiv umfasst PCa-Patienten, die zwischen 2009 bis 2017 eine RP mit SLA an der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg erhalten haben. Aus diesem Zeitraum liegen 2155 Datensätze aus einem prospektiv geführten klinischen Register vor. Eingegangene Nachsorgebögen wurden bis März 2023 berücksichtigt.

Einschlusskriterien:

- Vollendetes 18. Lebensjahr
- Patienten mit lokal begrenztem, klinisch nicht metastasiertem PCa (cT 1-2, cM0), welche an der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg eine RP mit SLA und risikoadaptierter eLA erhalten haben

Ausschlusskriterien:

- Nicht einwilligungsfähige Personen
- Patienten mit Fernmetastasierung
- Patienten mit präoperativer Hormonenzugstherapie oder mit stattgehabter Bestrahlung der Prostata
- Patienten mit Voroperationen im Bereich der Prostata
- Unvollständigkeit von Datensätzen

Technik der Sentinel-Lymphadenektomie und histopathologische Aufarbeitung

Die SLA wurde, wie von Wawroschek et al. beschrieben, durchgeführt (46). Als Tracer wurde entweder ^{99m}Technetium (ca. 200 MBq) oder SPION (Sienna+® bzw. Magtrace®) verwendet. Bis 2013 kam als Tracer lediglich ^{99m}Technetium zum Einsatz. Ab 2014 wurde außerdem auch SPION als Tracer verwendet, was dann ab 2015 zur klinischen Routine wurde. Danach wurde ^{99m}Technetium nur noch bei Patienten genutzt, die eine Kontraindikation für den SPION Tracer aufwiesen (z.B. einliegender Herzschrittmacher). Der Tracer wurde transrektal ultraschallgesteuert am Tag vor der Operation in die Prostata injiziert.

Intraoperativ wurden die SLN mittels einer Gammasonde (C-Trak System; CareWise, Morgan Hill, CA, USA oder Crystal Probe SG04, Crystal Photonics GmbH, Berlin, Germany) bzw. dem SentiMag®-Magnetometer identifiziert und reseziert. Die SLA wurde dabei immer vor der RP durchgeführt. Aus chirurgischen Gründen wurden außerdem zusätzlich zu den SLN LK, welche diesen direkt benachbart und adhärent waren, mit entfernt, wenn ein Separieren in situ nicht sinnvoll möglich war. Außerdem wurde, wenn SLN im Bereich der sogenannten Fossa obturatoria detektiert wurden, das gesamte Lymphfettgewebe dieses Bereiches entfernt. War kein SLN in diesem Bereich vorhanden, wurde dort auch kein Lymphfettgewebe reseziert. Risikoadaptiert wurde zusätzlich eine konventionelle eLA unter Berücksichtigung des üblichen Templates durchgeführt.

Postoperativ wurden alle entfernten LK routinemäßig durch das Institut für Pathologie Oldenburg histopathologisch aufgearbeitet. Alle Lymphknoten wurden zunächst transversal in 3mm dicke Scheiben geschnitten, routinemäßig verarbeitet und vollständig in Paraffin eingebettet. Anschließend wurden 4-5µm dicke Scheiben mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Bei den SLN erfolgte eine komplette Aufarbeitung mittels weiterer Serienschnitte. Eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Panzytokeratin Antikörper wurde nur in wenigen Fällen mit unklarer konventioneller Histologie durchgeführt, um eine metastatische Absiedelung zu bestätigen bzw. auszuschließen.

Aufklärung und Einwilligung

Die Patienten wurden im Rahmen der stationären Aufnahme über die Erfassung und Aufnahme in das klinische Register sowie Verarbeitung ihrer Daten aufgeklärt und um ihre schriftliche Einwilligung gebeten.

Datenerfassung und Datenquelle

Die Patienten-, Tumor- und Therapie- wie auch Nachsorgedaten liegen als Sekundärdaten in einem prospektiv geführten, fortlaufenden, organbezogenen klinischen Tumorregister der Universitätsklinik für Urologie des Klinikum Oldenburg vor und wurden letztmalig am 2. September 2019 abgefragt. Danach eingetroffene Nachsorgebögen wurden weiter nachgetragen.

Vor Beginn der Datenanalyse wurden die erfassten Daten durch die Studienleitung auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft. Fehlende Daten wurden aus den Operationsberichten, den Entlassbriefen oder den Pathologiebefunden nachgetragen.

Um einem Informationsbias vorzubeugen, wurde bezüglich fehlender Nachsorgedaten ein Fragebogen erstellt, welcher im Rahmen der Nachsorge des Tumorzentrums an die weiterbehandelnden Urologen geschickt wurde, wenn weniger als fünf Jahre an Nachsorgedaten vorlagen. Im Oktober 2022 wurden insgesamt 835 Fragebögen versendet. 613 Fragebögen davon wurden vollständig oder teilweise ausgefüllt zurückgesendet und der Datensatz damit vervollständigt.

Datenmanagement und Datenschutz

Die Daten lagen nach dem Datenexport aus dem Tumorregister in pseudonymisierter und passwortgeschützter Form als Excel-Tabelle auf einem geschützten Laufwerk der Universitätsklinik für Urologie bzw. auf dem Server des Klinikum Oldenburg vor.

Die Universitätsklinik für Urologie, in welcher die Studie durchgeführt wurde, unterliegt, eingebettet in das Klinikum Oldenburg, der regelmäßigen Kontrolle durch die Datenschutzbeauftragte des Hauses. In diesem Kontext ist die Beachtung der einschlägigen Datenschutzbestimmungen sichergestellt. Zugang zu den Studiendaten hatten nur Personen, die an der wissenschaftlichen Auswertung der Daten beteiligt waren. Die Dokumentation der Daten erfolgte in pseudonymisierter Form.

Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Ergebnisse werden nur in anonymisierter Form publiziert.

Ethische Aspekte

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg sah in berufsprüflicher Beratung keine Bedenken gegenüber der Studie (Zeichen: 2022-166; siehe Anhang Seite VII).

Das vollständige Studienprotokoll kann bei der Autorin erfragt werden.

Finanzierung

Die Studie wurde aus Haushaltsmitteln der Universitätsklinik für Urologie des Klinikums Oldenburg finanziert.

Variablen

Als Patientendaten wurden das Alter zum Operationszeitpunkt, die präoperative Größe und das Gewicht der Patienten, der daraus errechnete Body-Mass-Index, das Vorhandensein von Voroperationen an der Prostata (Ausschlusskriterium) sowie der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) und der präoperative „International Index of Erectile Function (IIEF)-5-Score“ erfasst.

Der CCI ist eine von Charlson et al. entwickelte Methode zur Einstufung von Begleiterkrankungen, die das Mortalitätsrisiko beeinflussen können, und wird oft als Goldstandard zur Beurteilung der Komorbiditäten in der klinischen Forschung angesehen (58). In unserer Studie wurde der CCI durch das Studienteam nachträglich errechnet, nachdem die Begleiterkrankungen aus dem urologischen Aufnahmebogen, dem Prämedikationsprotokoll sowie - falls vorhanden - alten Arztbriefen zusammengetragen wurden. Der CCI wurde als möglicher Confounder, hinsichtlich des Gesamtüberlebens erfasst.

Beim IIEF-5-Score handelt es sich um einen fünfteiligen Patientenfeedbackfragebogen, welcher sowohl in der klinischen Praxis als auch der Forschung häufig zur Messung der erektilen Dysfunktion angewendet wird (59). Es können 1-25 Punkte erreicht werden, wobei bei unter 22 Punkten von einer erektilen Dysfunktion ausgegangen wird. Dieser wird

routinemäßig vor der Operation sowie im Rahmen der tumorspezifischen Nachsorge von jedem Patienten ausgefüllt.

Als Tumordaten wurden präoperativ der PSA-Wert, der GS bzw. die ISUP-Gruppe der Stanzbiopsie, die Gesamtanzahl der Biopsie-Stanzzyylinder sowie die Anzahl der positiven Biopsie-Stanzzyylinder, das klinische T- und M-Stadium (wobei das Zweite als Ausschlusskriterium diente) erfasst. Postoperativ wurden der GS bzw. die ISUP-Gruppe des Prostatektomiepräparats, das pathologische T-, N- und M-Stadium (wobei Letzteres wieder als Ausschlusskriterium diente), der pathologische Resektionsstatus sowie das Prostatagewicht in Gramm ausgewertet. All diese Tumordaten sind als potenzielle Confounder für das BCR-freie, therapiefreie sowie tumorspezifische Gesamtüberleben zu berücksichtigen.

Der GS (sowohl der Stanzbiopsie als auch des Prostatektomiepräparats) wird, seit 2014 durch die ISUP ein neues Graduierungssystem vorgeschlagen wurde, zur Risikostratifizierung von den sogenannten ISUP-Gruppen abgelöst (60). Die histopathologischen Definitionen des neuen Graduierungssystems sind in **Tabelle 2** aufgelistet. Da der Studienzeitraum in diesem Transitionszeitraum liegt, wurden die GS-Angaben, wie sie vor der Umstellung berichtet wurden, vom Studienteam in die jeweiligen ISUP-Gruppen überführt, sodass diese für alle Patienten vorliegen.

Tabelle 2 Histopathologische Definition des neuen Graduierungssystems (60)

ISUP Gruppe 1 (Gleason ≤ 6)	Nur einzelne, diskrete, wohlgeformte Drüsen
ISUP Gruppe 2 (Gleason 3+4 = 7)	Vorwiegend wohlgeformte Drüsen mit einem geringeren Anteil schlecht geformter/verwachsener/kribriformer Drüsen
ISUP Gruppe 3 (Gleason 4+3 = 7)	Überwiegend schlecht geformte/verwachsene/kribriforme Drüsen mit einem geringeren Anteil wohlgeformter Drüsen
Gruppe 4 (Gleason 4+4 = 8; 3+5 = 8; 5+3 = 8)	Nur schlecht ausgebildete/verwachsene/kribriforme Drüsen oder überwiegend gut ausgebildete Drüsen und geringer Anteil ohne Drüsen oder überwiegend fehlende Drüsen und geringer Anteil wohlgeformter Drüsen
ISUP Gruppe 5 (Gleason 9-10)	Fehlende Drüsenbildung (oder mit Nekrose) mit oder ohne schlecht geformten/verwachsenen/kribriformen Drüsen

Als Therapiedaten wurden eine präoperative Hormontherapie und Bestrahlung (beides Ausschlusskriterien) erfasst. Bezüglich der Operation wurde das Operationsdatum, der Operateur, die Gesamtoperationsdauer, die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codierung sowie die Seite des Nerverhalts, der verwendete Tracer, die Anzahl der operativ entfernten LK insgesamt sowie die Anzahl der positiven LK pro Seite und insgesamt analysiert. Fehlende Daten im Ausgangsdatensatz wurden aus den entsprechenden Operationsberichten nachgetragen. Darüber hinaus wurden die weitere Stratifizierung der

LKM nach Makro-, Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen sowie die Anzahl der operativ entfernten SLN sowie der positiven SLN nachträglich aus den Pathologiebefunden ergänzt.

Intra- und postoperative Komplikationen wurden in einer separaten Excel-Tabelle aus den Operationsberichten sowie den Entlassbriefen zusammengetragen. Dabei wurden nur Komplikationen berücksichtigt, die nach Cacciamani et al. „strongly-“ oder „likely-related“ zur pLA waren (37).

Die Komplikationen wurden dann entsprechend der Clavien-Dindo-Graduierung eingeteilt. Dabei handelt es sich um eine von der EAU empfohlene Einteilung zur Veröffentlichung und Einstufung von Komplikationen nach operativen Eingriffen (61,62). Die Einteilung der Komplikationen ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Des Weiteren wurden intra- und postoperative Erythrozytenkonzentrat (EK)- bzw. Thrombozytenkonzentrat (TK)-Gaben erhoben und mit den Daten aus dem Transfusionsregister abgeglichen. Außerdem wurde die Krankenhausliegedauer in Tagen erfasst.

Als Nachsorgedaten wurden der Zeitpunkt der Nachsorgen, der PSA-Wert zum jeweiligen Nachsorgedatum, der Beginn und die Art einer weiteren Therapie (Hormonablation, Bestrahlung, Chemotherapie, Operation oder andere), der Todeszeitpunkt sowie die Angabe, ob der Tod Folge des PCas war oder eine andere Ursache gehabt hat, erfasst. Als Zeitpunkt des BCR wurde, wie es auch in anderen Studien zu dieser Thematik üblich ist, das Datum der Nachsorge, an dem der PSA-Wert erstmals 0,2 ng/ml überschritt, gewählt.

Tabelle 3 Clavien-Dindo-Graduierung zur Klassifikation chirurgischer Komplikationen (61)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit von medikamentöser Behandlung oder chirurgischen, endoskopischen und radiologisch-interventionellen Eingriffen. Akzeptierte Therapeutika sind Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte sowie Physiotherapie. In diesen Grad fallen auch Wundinfektionen, die bettseitig eröffnet werden.
II	Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung sowie die Notwendigkeit von Medikamenten, welche nicht für Grad I-Komplikationen erlaubt sind.
III	Notwendigkeit chirurgischer, endoskopischer oder radiologisch-interventioneller Eingriffe.
IIIa	Ohne Vollnarkose
IIIb	In Vollnarkose
IV	Lebensgefährliche Komplikationen (einschließlich Komplikationen des Zentralnervensystems: intrakranielle Blutungen, Subarachnoidalblutungen und ischämische Schlaganfälle außer transient ischämische Attacken) welche eine Versorgung auf einer Überwachungs- oder Intensivstation bedürfen.
Iva	Einzelorgan-Dysfunktion (einschließlich Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Statistische Analyse

Die erhobenen Daten lagen als Excel-Tabellen vor und die weitere Aufarbeitung sowie Auswertung erfolgten mittels der Statistiksoftware R Version 4.2.1 (63).

Nach Vervollständigung der Daten in den Excel-Tabellen erfolgte die Bereinigung sowie Zusammenführung des Datensatzes mittels eines R-Skripts, hierbei erfolgten auch die Ausschlüsse anhand der oben genannten Kriterien.

Zunächst wurden die Patienten-, Tumor- und Therapiedaten zur Charakterisierung der Kohorte deskriptiv mittels absoluter Anzahl, Prozent, Median (Md)- oder Mittelwert(M) sowie IQR oder Standardabweichung (SD) beschrieben. Die Verteilung der Operationen über die Jahre des Untersuchungszeitraums wurde mittels eines Balkendiagramms grafisch dargestellt.

Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen wurden gegebenenfalls entsprechend den Skalenniveaus mit passenden Zusammenhangsmaßen beschrieben: Für die Detektion eines linearen Zusammenhangs zwischen der Anzahl an entfernten LK und der Gesamtoperationsdauer wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Die grafische Darstellung dieses Zusammenhangs erfolgte mittels eines Streudiagramms. Unterschiede zwischen den präoperativen Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico wurden mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht und in Box-Plots dargestellt. Als Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur wurden Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests verwendet.

Die Komplikationen als sekundäre Zielgröße wurden deskriptiv mittels absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben. Die Häufigkeiten nach Komplikationstyp und nach Clavien-Dindo wurden mittels Balkendiagramm grafisch dargestellt. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komplikationen und der Anzahl der entfernten LK wurde mittels Chi²-Test überprüft und mittels eines Balkendiagramms grafisch dargestellt. Für die Bestimmung eines Unterschieds in der Krankenhausliegedauer zwischen den Patienten mit Komplikationen und denen ohne wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Die primäre Zielgröße, das BCR-freie Überleben, wurde mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Anzahl der BCR sowie die Zeit bis zum BCR wurden deskriptiv mittels Anzahl, Prozent, Md sowie IQR beschrieben.

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurden auch die sekundären Zielgrößen, das Gesamtüberleben sowie die tumorspezifische Sterblichkeit und die therapiefreie Zeit ausgewertet. Die Zeit bis zum Tod, die Todesursache sowie Notwendigkeit zusätzlicher

Therapien (z.B. Hormonentzugstherapie, Strahlentherapie), die therapiefreie Zeit nach der Operation, ebenfalls sekundäre Zielgrößen, wurden deskriptiv mittels Anzahl, Prozent, Md sowie IQR beschrieben.

Subgruppenanalysen der oben genannten Zielgrößen erfolgten zusätzlich für die LK-positiven Patienten sowie getrennt nach präoperativen Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden hierbei ebenfalls mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht und in Box-Plots dargestellt. Als Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur wurden wieder Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests verwendet.

Abschließend wurde über eine multivariate Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen BCR-freiem Überleben und unterschiedlichen Prädiktoren (Tumorcharakteristika wie die ISUP-Gruppe, pT-Kategorie, das Vorhandensein von LKM, der Resektionsstatus sowie die Anzahl entfernter LK und entfernter SLN) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgte mittels eines Forest-Plots.

Statistische Beratung erfolgte zu Beginn des Promotionsprojekts durch das Institut für Biometrie und klinische Forschung der Universität Münster sowie zum Ende durch das Institut für medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften des Universitätsklinikums Jena.

Ergebnisse

Eingeschlossene Patienten

Im Auszug des prospektiv geführten Tumorregisters lagen aus dem Zeitraum 2009-2017 Datensätze von 2155 PCa-Patienten vor. Es erfolgte die Durchsicht der Daten und Ausschluss entsprechend der im Methodenteil genannten Kriterien (**Abbildung 2**). Insgesamt wurde bei 1920 Patienten eine RP mit SLA durchgeführt. Von diesen hatten wiederum 70 Patienten einen präoperativen Hormonentzug erhalten, 45 Patienten waren bereits an der Prostata voroperiert und bei sieben Patienten gab es sowohl eine Voroperation an der Prostata als auch einen präoperativen Hormonentzug. Von den 1798 therapienaiven Patienten wurden drei aufgrund von Fernmetastasen, zwei aufgrund einer cT3 Kategorie, vier wegen fehlender cT Kategorie und 76 Patienten aufgrund fehlender Nachsorgedaten ausgeschlossen. Insgesamt wurden in die endgültigen Analysen 1713 therapienaive PCa-Patienten eingeschlossen, die zwischen 2009 bis 2017 eine RP mit SLA an der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg erhalten hatten.

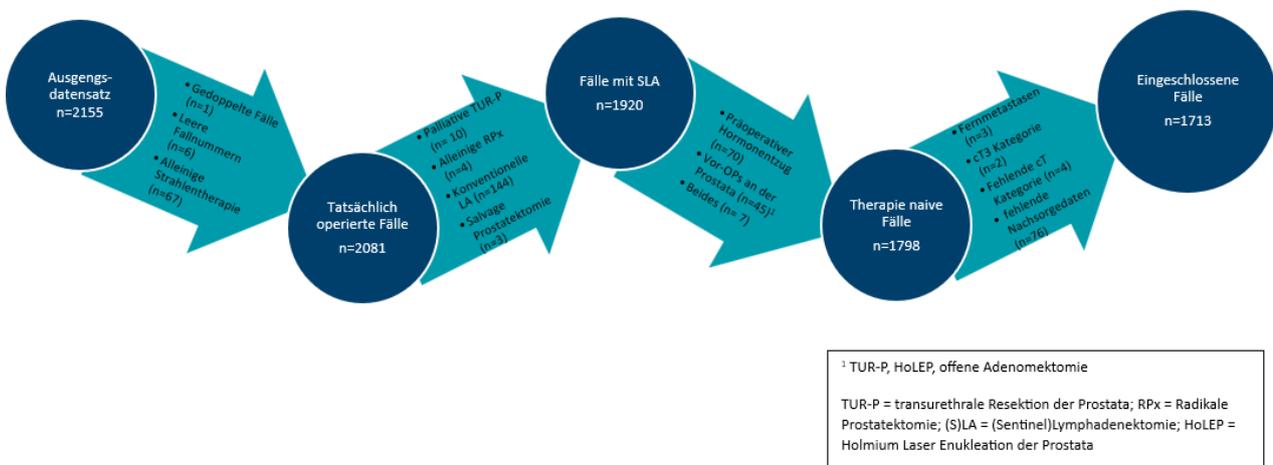


Abbildung 2 Flussdiagramm zum Studien-Einschluss

Patientencharakteristika und präoperative Tumordaten

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sowie die präoperativen Tumordaten können der **Tabelle 4** entnommen werden.

Tabelle 4 Präoperative Patienten- und Tumorcharakteristika (n = 1713)

Charakteristik [†]	Median (IQR) bzw. n (%)
Alter (Jahre)	67 (62-71)
Charlson-Komorbiditätsindex	
0	24 (1.4%)
1-2	898 (52%)
3-4	716 (42%)
≥5	75 (4.4%)
Body mass index (kg/m ²)	26.8 (24.7-29.3)
Fehlende Daten	2
Präoperativer IIEF-Score	18 (11-23)
Fehlende Daten	220
PSA (ng/mL)	8 (6-13)
Anzahl der Biopsie-Stanzzyylinder	12 (10-14)
Anzahl der positiven Biopsie-Stanzzyylinder	4 (2-6)
Fehlende Daten	6
Präoperative ISUP-Gruppe	
1	647 (38%)
2	656 (38%)
3	209 (12%)
4	146 (8.5%)
5	55 (3.2%)
Klinische T-Kategorie	
1c	945 (55%)
2a	234 (14%)
2b	285 (17%)
2c	249 (15%)
Risikogruppe nach D'Amico	
niedrig	388 (23%)
mittel	834 (49%)
hoch	491 (29%)

[†] IQR = Interquartilsabstand; IIEF = International Index of Erectile Function; PSA = Prostataspezifisches Antigen; ISUP = International Society of Urological Pathology

Operationsdaten

Die Operationen wurden durch fünf in der SLA erfahrene Operateure durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der Operationen über die Jahre ist in **Abbildung 3** dargestellt.

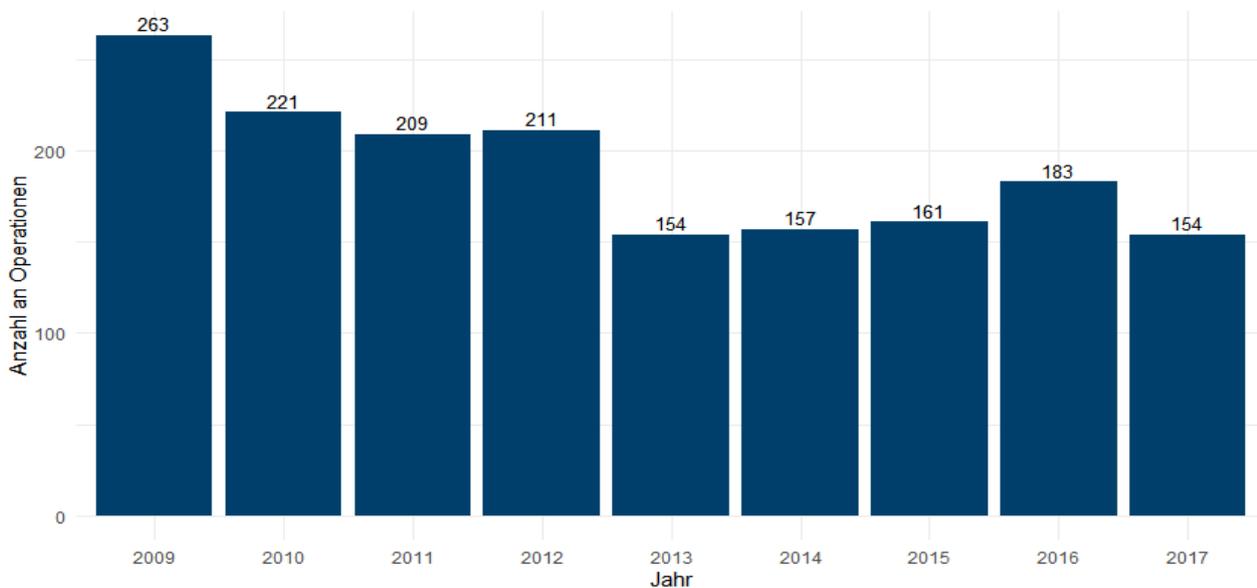


Abbildung 3 Absolute Anzahl der Operationen (RP mit SLA) über die Jahre

Bei 1315 (76,8%) Patienten wurde ^{99m}Tc und bei 398 (23,2%) SPION als Tracer verwendet. Die mediane Gesamtoperationsdauer betrug 151 (IQR 135-171, $n = 1701$) Minuten. Dabei besteht ein schwach positiver linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten LK und der Operationsdauer (Korrelationskoeffizient nach Pearson = 0,27). Ein entfernter LK mehr geht im Mittel mit einer 1,5 Minuten längeren Operationsdauer einher. Die Anzahl entfernter LK kann 7,3% der Varianz der Operationsdauer erklären. Siehe dafür auch **Abbildung 4**.

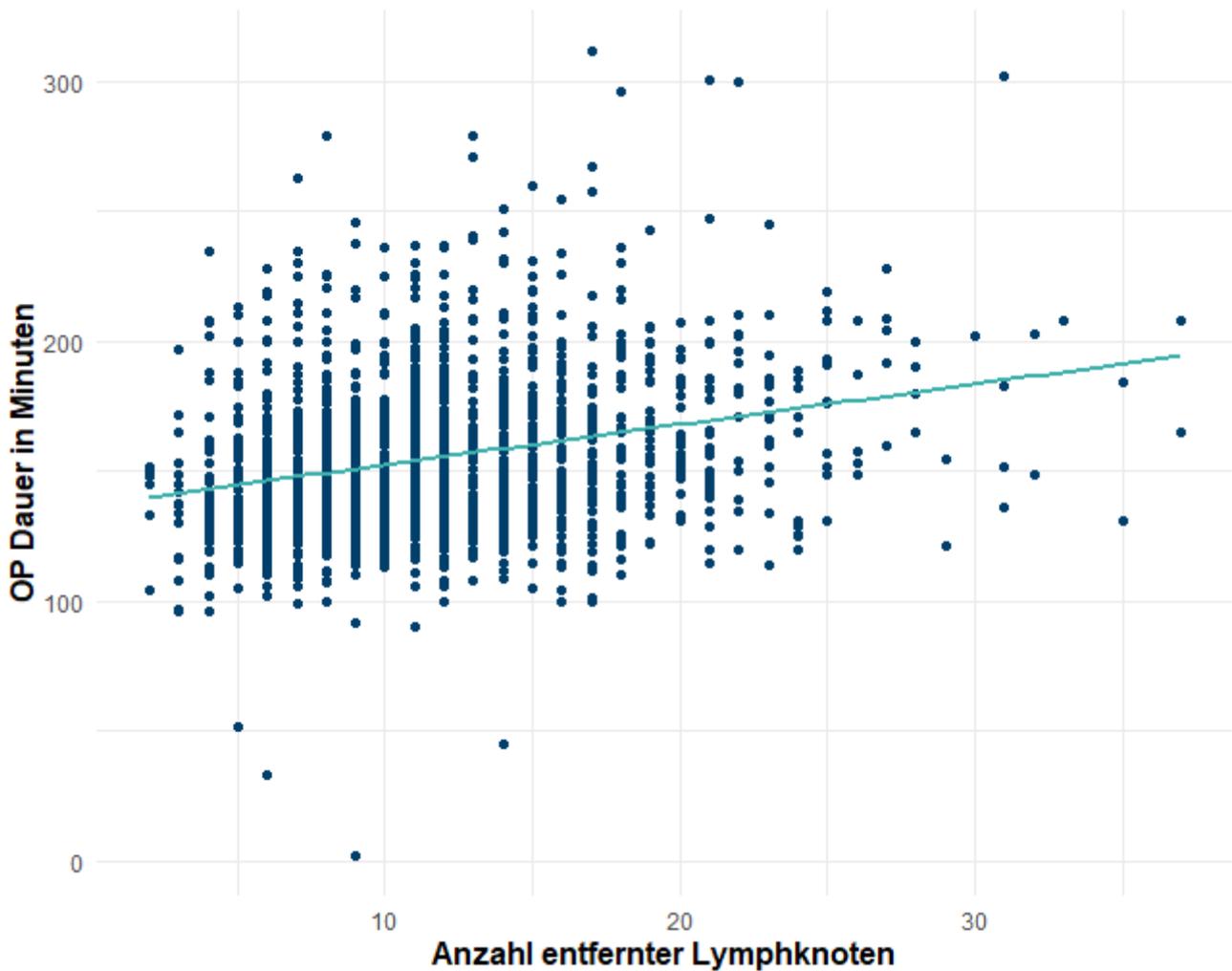


Abbildung 4 Zusammenhang zwischen der absoluten Anzahl entfernter LK und der Operationsdauer (OP-Dauer) in Minuten bei n=1713 eingeschlossenen Patienten. Die eingezeichnete Gerade bildet die lineare Anpassungsfunktion ab.

1053 (61,5%) Patienten wurden entsprechend OPS-Codierung gefäß- und nervenerhaltend operiert. Bei 463 (27%) Patienten war der Gefäß- und Nervenerhalt beidseits, bei 278 (16,2%) links und bei 312 (18,2%) rechts.

Histopathologische Tumordaten

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die histopathologischen Tumordaten.

Tabelle 5 Histopathologische Tumordaten (n=1713)

Charakteristik [†]	Median (IQR) bzw. n (%)
ISUP-Gruppe Prostatektomie Präparat	
1	214 (12%)
2	886 (52%)
3	377 (22%)
4	141 (8.2%)
5	95 (5.5%)
Prostatagewicht (g)	51 (40-66)
Fehlende Daten	3
Pathologische T Kategorie	
2a	140 (8.2%)
2b	11 (0.6%)
2c	872 (51%)
3a	357 (21%)
3b	295 (17%)
4	38 (2.2%)
Pathologischer Resektions-Status	
0	1,381 (81%)
1	329 (19%)
2	3 (0.2%)
Anteil pN1-Patienten	357 (21%)
Anzahl operativ entfernter Lymphknoten	11 (8-15)
Anzahl operativ entfernter Sentinel-Lymphknoten	6 (4-8)

[†] IQR = Interquartilsabstand; ISUP = International Society of Urological Pathology; pN = pathologischer Lymphknotenstatus

Ergebnisse der LA

Median wurden 11 (IQR 8-15) LK entfernt, davon 6 (IQR 4-8) links und 5 (IQR 4-8) rechts. SLN wurden median 6 (IQR 4-8) entfernt. Bei 90 (5,3%) Patienten waren die SLN die einzigen entfernten LK. Die Durchführung eines Kruskal-Wallis-Tests zwischen den präoperativen Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico zeigte Unterschiede in der Anzahl an entfernten LK. Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass Unterschiede zwischen allen drei Gruppen vorlagen. Die Anzahl der entfernten LK nahm dabei mit höherer Risikogruppierung nach D'Amico signifikant zu ($H = 127,39$; $p < 0,001$). Bei niedrigem Risiko nach D'Amico wurden im Median 9 (IQR 7-13) LK entfernt, bei mittlerem

Risiko nach D'Amico im Median 11 (IQR 8-14) und bei hohem Risiko nach D'Amico 13 (IQR 10-17; **Abbildung 5a**). Auch bezüglich des Anteils der entfernten SLN am Gesamtanteil der entfernten LK zeigten ein Kruskal-Wallis-Test sowie Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur Unterschiede zwischen den Risikogruppen nach D'Amico. Der Anteil der entfernten SLN am Gesamtanteil der entfernten LK nahm mit höherer Risikogruppierung nach D'Amico signifikant ab ($H = 67,497$; $p < 0,001$). Bei niedrigem Risiko nach D'Amico machten die SLN im Median 66% (IQR 50-80) aller entfernten LK aus, bei mittlerem Risiko nach D'Amico 56% (IQR 38-73) und bei hohem Risiko nach D'Amico 50% (IQR 31-68,5; **Abbildung 5b**).

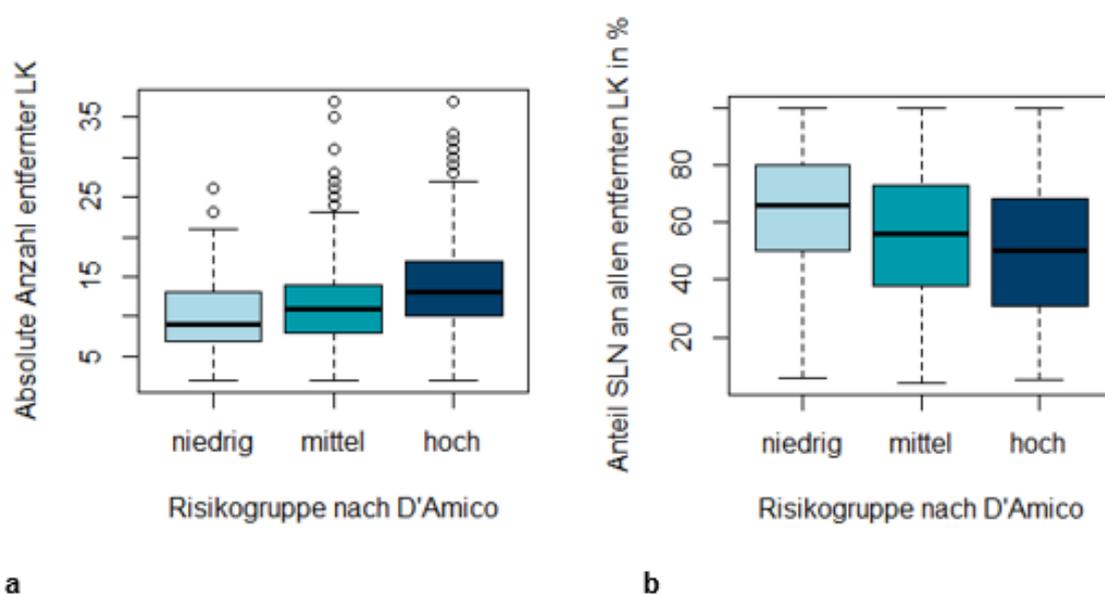


Abbildung 5 Boxplots zur absoluten Anzahl der entfernten LK (a) sowie Anteil der SLN an allen entfernten LK in Prozent (b) jeweils in Abhängigkeit zu der Risikogruppe nach D'Amico. Die Boxen bilden das 1. und das 3. Quartil sowie den Median ab, die Whiskers bilden den 1,5-fachen IQR ab. Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

LKM wurden insgesamt bei 357 (20,8%) Patienten detektiert. Im Median wurden 2 (IQR 1-3) positive LK gefunden. Bei 159 (44,5%) Patienten wurden Mikrometastasen und bei 11 (3,1%) Patienten isolierte Tumorzellen festgestellt, wobei bei 79 (22,1%) Patienten die Mikrometastasen und bei 7 (2%) Patienten die isolierten Tumorzellen die einzig nachweisbaren LKM waren.

Bei 228 (63,9%) der LK-positiven Patienten wurden höchstens zwei und bei 129 (36,1%) wurden drei oder mehr LKM detektiert.

Wie in der Gesamtkohorte zeigte ein Kruskal-Wallis-Test auch bei den LK-positiven Patienten Unterschiede in der Anzahl der entfernten LK zwischen den präoperativen

Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico ($H=15,376$; $p < 0,001$). Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede nur zwischen der mittleren und hohen Risikogruppe nach D'Amico vorlagen ($p=0,001$). In der Subgruppe der Patienten mit niedrigem präoperativem Rezidiv-Risiko nach D'Amico wurden median 11 LK (IQR 6-14), in der Subgruppe mit mittlerem median 12 LK (IQR 9-15) und in der Subgruppe mit hohem Risiko median 14 LK (IQR 11-17) entfernt (**Abbildung 6**).

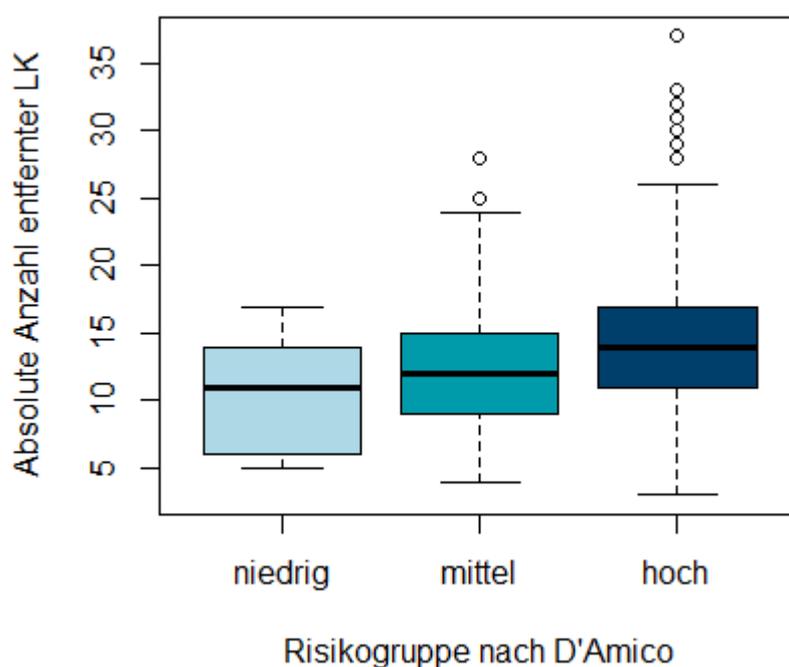


Abbildung 6 Boxplot zur absoluten Anzahl der entfernten LK in Abhängigkeit zur Risikogruppe nach D'Amico bei den LK-positiven Patienten ($n = 357$). Die Boxen bilden das 1. und das 3. Quartil sowie den Median ab, die Whiskers bilden den 1,5-fachen IQR ab. Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

Bei 329 (92,2%) der LK-positiven Patienten enthielten auch die entnommenen SLN Metastasen. Bei 228 (63,9%) der LK-positiven Patienten waren die positiven SLN die einzigen LK, die Metastasen enthielten. Hierbei zeigte ein Kruskal-Wallis-Test Unterschiede im Anteil der positiven SLN an der Gesamtanzahl an LKM zwischen den präoperativen Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico ($H = 14,297$; $p < 0,001$). Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede nur zwischen der mittleren und hohen Risikogruppe nach D'Amico vorlagen ($p=0,002$). Der Medianwert betrug in allen Gruppen 100% (**Abbildung 7**). Im Mittel betrug der Anteil in der Gruppe mit niedrigem Risiko 93,1% (SD 17,02), in der Gruppe mit mittlerem Risiko 84,5% (SD 31,25) und in der Gruppe mit hohem Risiko 73,9% (SD 34,69).

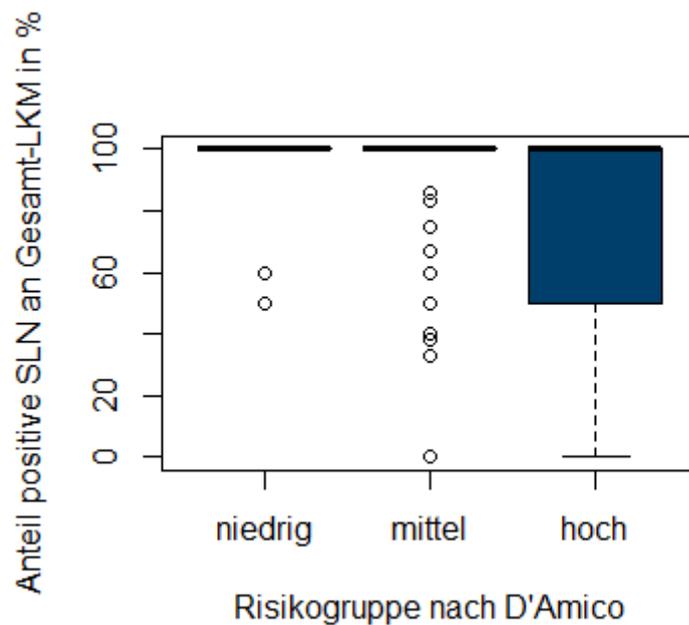


Abbildung 7 Anteil der positiven SLN an der Gesamtanzahl an LKM in Prozent in Abhängigkeit zur Risikogruppe nach D'Amico. Die Boxen bilden das 1. und das 3. Quartil sowie den Median ab, die Whiskers bilden den 1,5-fachen IQR ab. Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

Bei 19 (5,3%) Patienten wurde ein SLN mit Metastasen außerhalb des etablierten Templates für die eLA gefunden. Bei zwei (0,6%) Patienten sogar zwei SLN mit Metastasen. Dabei wurden zwei SLN mit Metastasen im Bereich des Iliaca Communis Abstromgebiets, einer paraumbilical, vier paraprostatisch, drei pararektal und elf paravesikal gefunden.

Nachsorgedaten

Die mediane Nachsorgedauer betrug 64 (IQR 56-88) Monate. Bei den Patienten mit BCR betrug die mediane Nachsorgedauer 71 (IQR 59-97) Monate und bei den Patienten ohne BCR 62,5 (IQR 55-85) Monate.

Insgesamt starben 137 (8%) Patienten während des Beobachtungszeitraums. Die mediane Zeitdauer bis zum Tod betrug 51 (IQR 32-70) Monate. 26 (1,5%) Patienten verstarben dabei in Folge des PCas, 96 (5,6%) Patienten aufgrund einer anderen Ursache und bei 15 (1%) war die Todesursache nicht bekannt. Das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug 94,5% (95%-Konfidenzintervall (KI): 93,4-95,75%) und das 5-Jahres tumorspezifische Überleben betrug 99,2% (95%-KI: 98,7-99,6%). Für die entsprechenden Überlebenszeitanalysen mit Kaplan-Meier-Kurven siehe **Abbildung 8**.

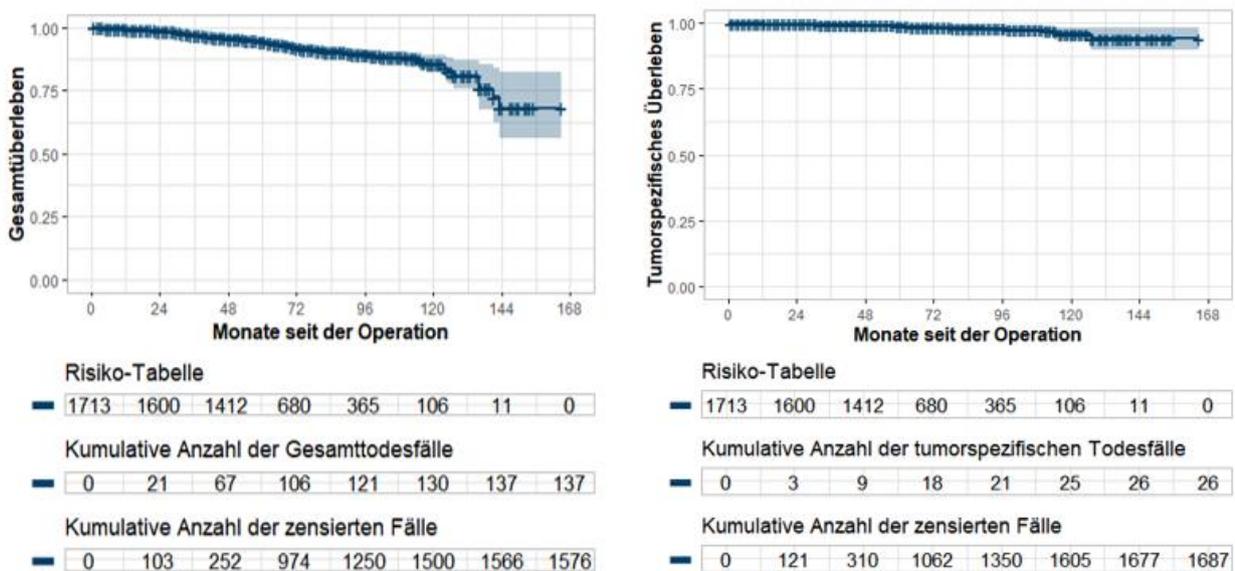


Abbildung 8 Überlebenszeitanalysen mit Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (links) sowie zum tumorspezifischen Überleben (rechts). Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten seit der Operation abgebildet, auf der y-Achse die Überlebensrate. Darunter befinden sich die Risikotabellen.

Bei 425 (24,8%) Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem BCR (Abbildung 9). Die mediane Zeitdauer bis zum BCR betrug 23 (IQR 10-47) Monate, das 5-Jahres BCR-freie Überleben 77% (95%-KI: 74,9-79,1%).

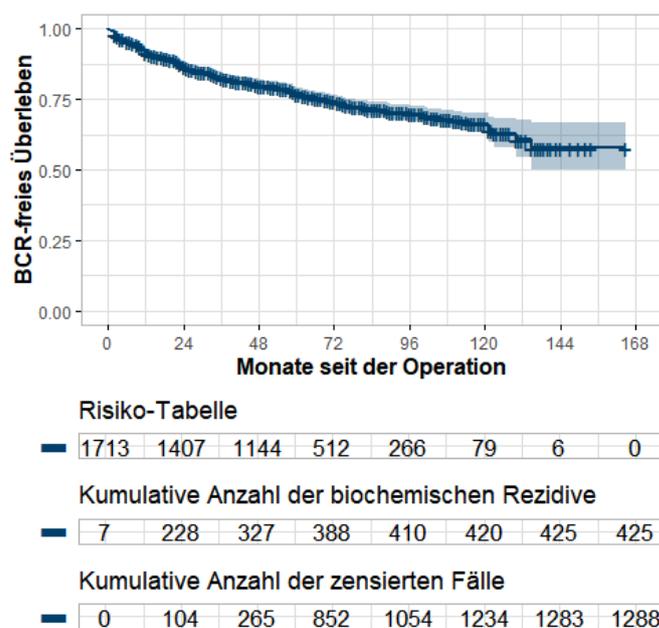


Abbildung 9 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve zum BCR-freien Überleben. Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten seit der Operation abgebildet, auf der y-Achse die Überlebensrate. Darunter befinden sich die Risikotabellen.

Bei 325 (19%) Patienten wurde direkt nach Erhalt der Histologie eine Empfehlung zur weiteren Therapie ausgesprochen. 82 (4,8%) Patienten wurde eine Hormontherapie empfohlen, 223 (13%) Patienten wurde eine Bestrahlung empfohlen und 20 (1,2%) Patienten wurde eine Kombination aus Hormontherapie und Bestrahlung empfohlen.

Insgesamt erhielten 497 (29%) Patienten im Verlauf eine weitere Therapie. Die mediane Zeitdauer bis zum Beginn der weiteren Therapie betrug 11 (IQR 3-27) Monate. Das 5-Jahres therapiefreie Überleben betrug 71,7% (95%-KI: 69,6-74). Siehe dafür auch **Abbildung 10**.

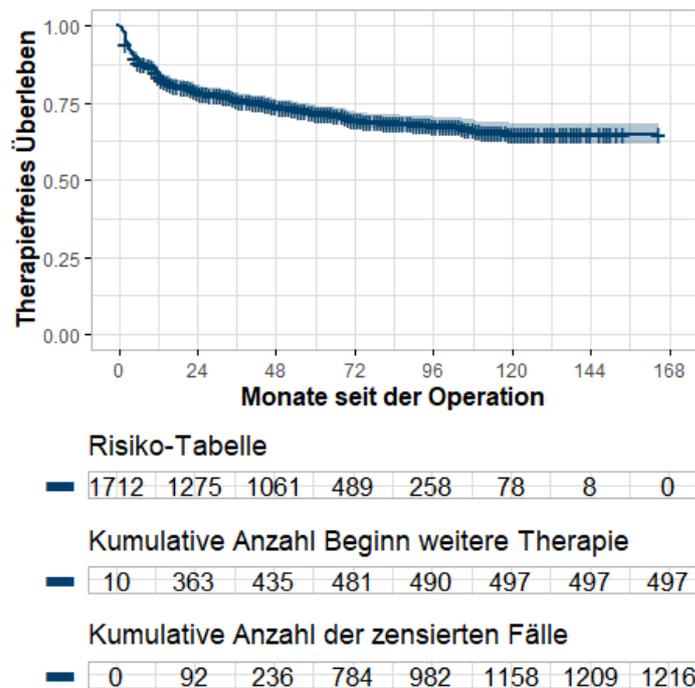


Abbildung 10 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier Kurve zum therapiefreien Überleben. Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten seit der Operation abgebildet, auf der y-Achse die Überlebensrate. Darunter befinden sich die Risikotabellen.

Bei den 1388 (81%) Patienten ohne initiale Therapieempfehlung wurde bei 245 (17,7%) im Verlauf eine weitere Therapie begonnen. Die mediane Zeitdauer bis zum Beginn einer Therapie betrug bei diesen Patienten 23 (IQR 11-47) Monate. Das 5-Jahres therapiefreie Überleben bei den Patienten ohne initiale Therapieempfehlung betrug 83,3% (95%-KI: 81,3-85,4%).

Subgruppenanalyse LK-positive Patienten

Die Patienten und Tumorcharakteristika der LK-positiver Patienten sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6 Patienten und Tumorcharakteristika LK-positiver Patienten (n=357)

Charakteristik¹	Median (IQR) bzw. n (%)
Alter (Jahre)	68 (63-72)
PSA (ng/mL)	12 (8-24)
Anteil positiver Stanzzyylinder (%)	60 (40-91)
ISUP-Gruppe Stanzbiopsien	
1	38 (11%)
2	116 (32%)
3	86 (24%)
4	80 (22%)
5	37 (10%)
Klinische T-Kategorie	
1c	99 (28%)
2a	59 (17%)
2b	79 (22%)
2c	120 (34%)
Risikogruppe nach D'Amico	
niedrig	13 (3.6%)
mittel	125 (35%)
hoch	219 (61%)
ISUP-Gruppe Prostatektomie Präparat	
2	49 (14%)
3	152 (43%)
4	83 (23%)
5	73 (20%)
Pathologische T Kategorie	
2a	3 (0.8%)
2c	35 (9.8%)
3a	96 (27%)
3b	196 (55%)
4	27 (7.6%)
Anzahl operativ entfernter Lymphknoten	13 (10-17)
Anzahl operativ entfernter Sentinel-Lymphknoten	6 (4-8)

¹ pN1 = lymphknotenpositiv, IQR = Interquartilsabstand; PSA = Prostataspezifisches Antigen; ISUP = International Society of Urological Pathology

Von den 357 LK-positiven Patienten starben 52 (14,5%). Die mediane Dauer bis zum Tod betrug 53,5 (IQR 32-76) Monate. Davon starben 19 (5,3%) Patienten in Folge des PCa. 26 (7,3%) Patienten an anderer Ursache und bei 7 (2%) war die Todesursache nicht bekannt. Das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug 91,3% (95%-KI: 88,3-94,4%). Das mediane Gesamtüberleben betrug 143 Monate (95%-KI:141-medianes Gesamtüberleben wird im Beobachtungszeitraum nicht erreicht). Das 5-Jahres tumorspezifische Überleben betrug 96,8% (95%-KI: 94,9-98,8%). Für entsprechende Überlebenszeitanalysen mit Kaplan-Meier Kurven siehe **Abbildung 11**.

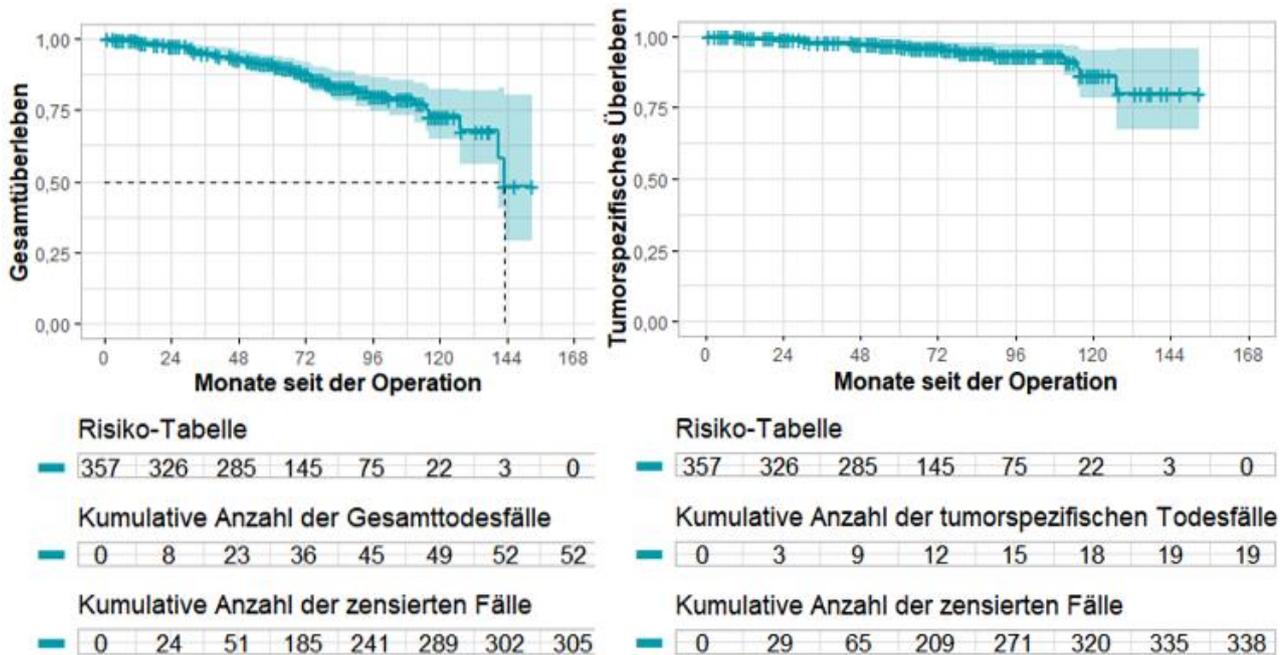


Abbildung 11 Überlebenszeitanalysen mit Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (links) sowie zum tumorspezifischen Überleben (rechts) der LK-positiven Patienten. Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten seit der Operation abgebildet, auf der y-Achse die Überlebensrate. Darunter befinden sich die Risikotabellen. Die gestrichelte Markierung zeigt das mediane Gesamtüberleben.

Bei 225 (63%) der LK-positiven Patienten kam es im Verlauf zu einem BCR. Die mediane Dauer bis zum BCR betrug 13 (IQR 6-34) Monate. Das 5-Jahres BCR-freie Überleben betrug 39% (95%-KI: 34-44,8). Das mediane BCR-freie Überleben betrug 36 (95%-KI:27-51) Monate. Für die entsprechende Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve siehe auch **Abbildung 12**.

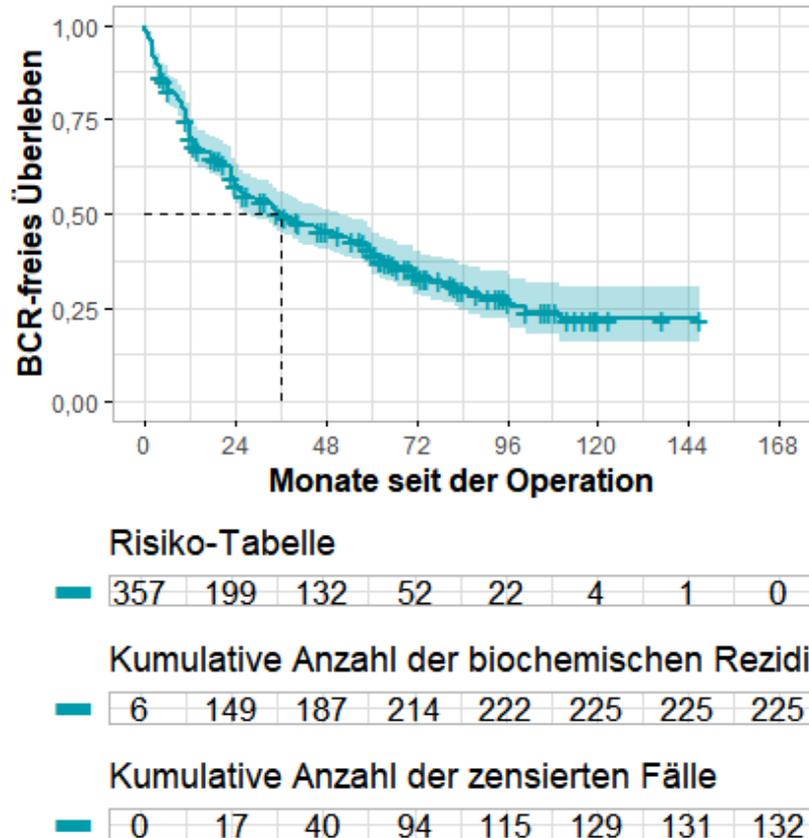
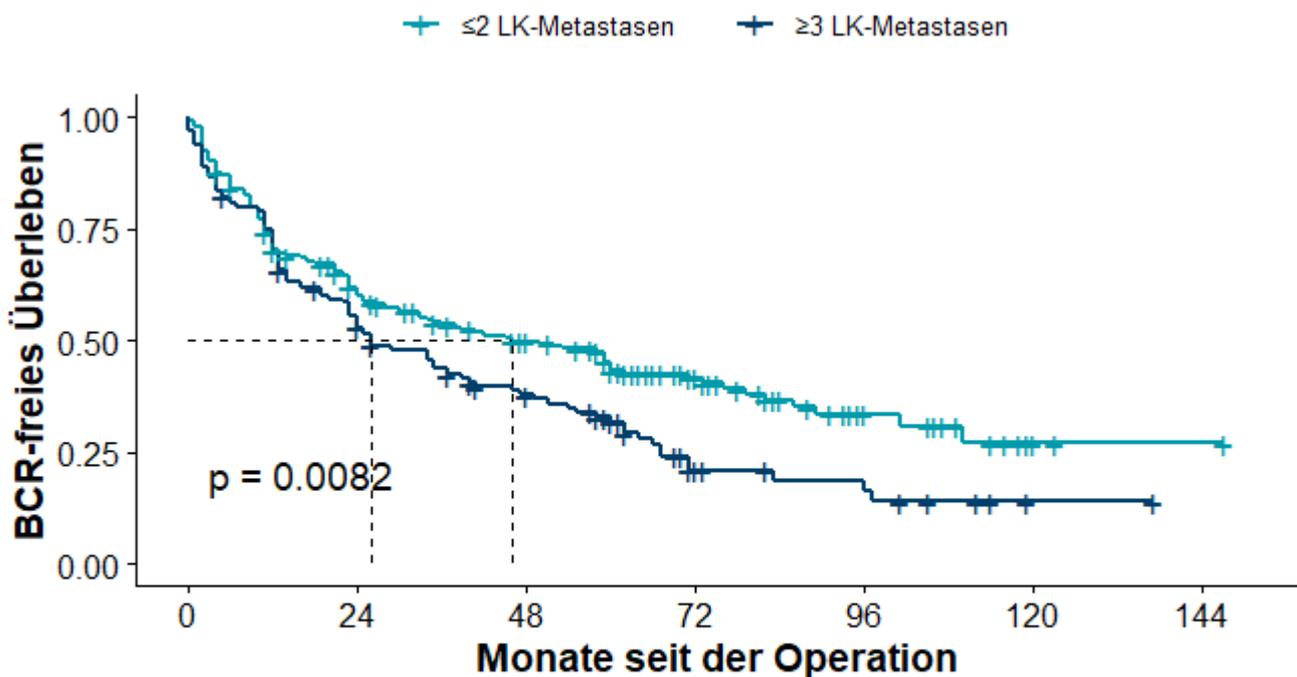


Abbildung 12 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve zum BCR-freien Überleben der LK-positiven Patienten. Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten seit der Operation abgebildet, auf der y-Achse die Überlebensrate. Darunter befinden sich die Risikotabellen. Die gestrichelte Markierung zeigt das mediane BCR-freie Überleben.

61 (17,1%) Patienten mit LKM blieben ohne adjuvante Therapie BCR-frei (mediane Nachsorgedauer 56 Monate; IQR 23-72).

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde das BCR-freie Überleben getrennt nach Anzahl der LKM untersucht. Bei 130 (57%) der Patienten mit \leq zwei LKM und 95 (73,6%) der Patienten mit \geq drei LKM kam es zum BCR. Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob ein Unterschied zwischen den zwei Subgruppen bezüglich des BCR-freien Überlebens besteht. Die Ergebnisse zeigten, dass das mediane BCR-freie Überleben in der Gruppe mit \leq zwei LKM signifikant länger ist ($\chi^2(1) = 7$; $p = 0,0082$). Das mediane BCR-freie Überleben betrug in der Gruppe mit \leq zwei LKM 46 Monate (95%-KI: 33-71%) und in der Gruppe mit \geq drei LKM 26 Monate (95%-KI: 23-41%). Siehe dafür auch **Abbildung 13**. Das 5-Jahres BCR freie Überleben in der Gruppe mit \leq zwei LKM betrug 43,3% (95%-KI: 36,9-50,7%) und in der Gruppe \geq drei LKM 31,8% (95%-KI: 24,3-41,5%).



Risiko-Tabelle

≤ 2	LK-Metastasen	228	130	92	40	14	3	1
≥ 3	LK-Metastasen	129	69	40	12	8	1	0

Abbildung 13 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve zum BCR-freien Überleben der LK-positiven Patienten getrennt nach Anzahl der LKM. Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten seit der Operation abgebildet, auf der y-Achse die Überlebensrate. Darunter befinden sich die Risikotabellen. Die gestrichelten Markierungen zeigen das jeweilige mediane BCR-freie Überleben. Der Unterschied im medianen BCR-freien Überleben wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

Subgruppenanalyse nach präoperativer Rezidiv-Risikogruppe nach D'Amico

388 (22,7%) Patienten hatten ein niedriges präoperatives Rezidiv-Risiko nach D'Amico. Von diesen kam es bei 29 (7,4%) Patienten zu einem BCR. Die mediane Dauer bis zum BCR in dieser Gruppe betrug 64 (IQR 56-96) Monate. Insgesamt 834 (48,7%) Patienten hatten ein mittleres präoperatives Rezidiv-Risiko nach D'Amico. Davon kam es bei 171 (20,5%) zu einem BCR. Die mediane Dauer bis zum BCR betrug 60 (IQR 40-77) Monate. Ein hohes präoperatives Rezidiv-Risiko nach D'Amico hatten 491 (28,7%) Patienten. In dieser Gruppe kam es bei 225 (45,8%) zu einem BCR bei einer medianen Dauer bis zum BCR von 42 (IQR 15-67) Monaten. Für die Dauer bis zum BCR in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach D'Amico siehe auch **Abbildung 14**. Die Durchführung eines Kruskal-Wallis-Tests zeigte Unterschiede in der Dauer bis zum BCR zwischen den Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico. Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede zwischen allen Gruppen vorlagen. Der Zeitraum bis zum BCR stieg also signifikant mit höherer Risikogruppierung nach D'Amico an ($H = 135,65$; $p < 0,001$).

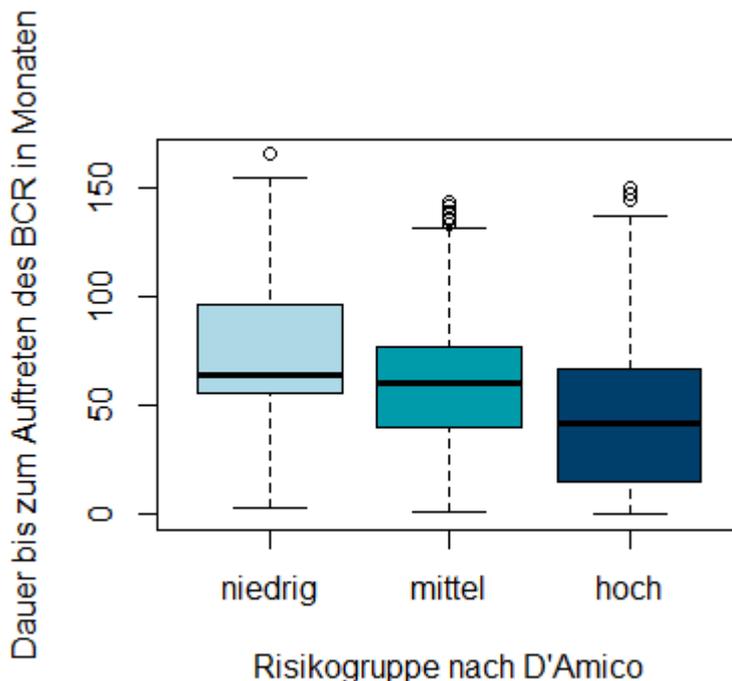


Abbildung 14 Dauer bis zum Auftreten des BCR in Monaten in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach D'Amico. Die Boxen bilden das 1. und das 3. Quartil sowie den Median ab, die Whiskers bilden den 1,5-fachen IQR ab. Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

Auch bei den LK-positiven Patienten zeigte ein Kruskal-Wallis-Test Unterschiede in der Dauer bis zum BCR zwischen den Rezidiv-Risikogruppen nach D'Amico ($H = 19,637$; $p < 0,001$). Posthoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede jeweils zwischen den Gruppen mit niedrigem ($p = 0,0035$) und mittlerem Risiko ($p = 0,0016$) im Vergleich zur Gruppe mit hohem Risiko vorlagen. Bei den LK-positiven Patienten hatten 13 (3,6%) ein niedriges präoperatives Rezidiv-Risiko nach D'Amico. Von diesen kam es bei vier (32,5%) Patienten zu einem BCR. Die mediane Dauer bis zum BCR in dieser Gruppe betrug 59 (IQR 32-81) Monate. Insgesamt 125 (35%) der LK-positiven Patienten hatten ein mittleres präoperatives Rezidiv-Risiko nach D'Amico. Davon kam es bei 67 (18,7%) zu einem BCR. Die mediane Dauer bis zum BCR betrug 42 (IQR 12-67) Monate. Ein hohes präoperatives Rezidiv-Risiko nach D'Amico hatten 219 (61,3%) der LK-positiven Patienten. In dieser Gruppe kam es bei 154 (70,3%) zu einem BCR bei einer medianen Dauer bis zum BCR von 23 (IQR 10-56) Monaten. Für die Dauer bis zum BCR über die Risikogruppen siehe auch **Abbildung 15**.

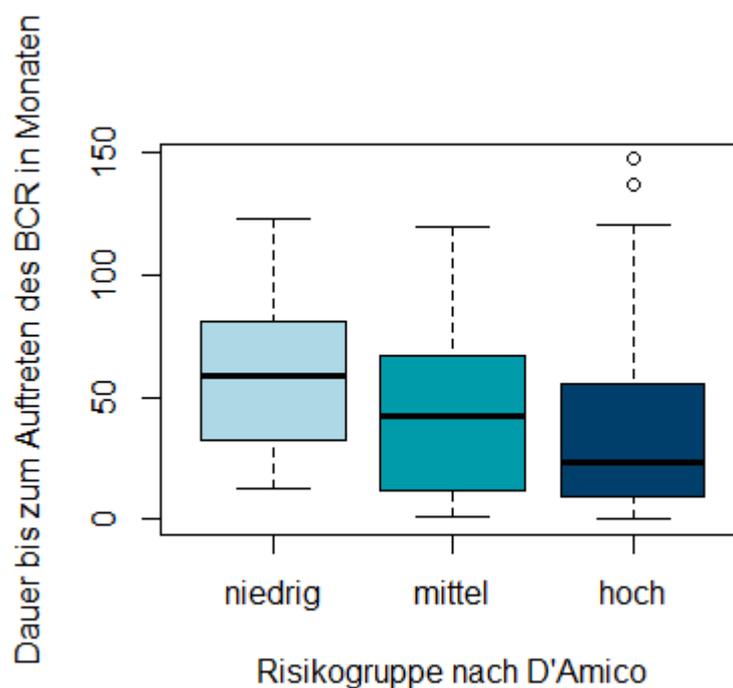


Abbildung 15 Dauer bis zum Auftreten des BCR in Monaten in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach D'Amico bei den LK-positiven Patienten. Die Boxen bilden das 1. und das 3. Quartil sowie den Median ab, die Whiskers bilden den 1,5-fachen IQR ab. Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

Einflussfaktoren für BCR-freies Überleben

Mehr entfernte SLN waren ein positiver Prädiktor für das BCR-freie Überleben (HR 0,96; $p=0,009$). Negative Prädiktoren waren vorhandene LKM (HR 5,38; $p<0,001$), die Anzahl entfernter LK (HR 1,03; $p=0,006$), ein positiver R-Status (HR 1,45; $p<0,001$) und hohe Kategorisierung bei einer Kombination aus pT-Kategorie und ISUP-Gruppe (HR 9,88, $p=0,022$).

Siehe diesbezüglich auch **Abbildung 16**. Das Regressionsmodell hat eine Konkordanz von 75,6%, was einer guten Vorhersagekraft entspricht.

Variable		n	Hazard Rate		p-Wert
Kategorisierung nach pT und ISUP	niedrig	60	Referenz		
	mittel	89	7.24 (0.93- 56.11)	0,058	
	hoch	1564	9.88 (1.38- 70.56)	0,022	
Postoperativer Lymphknotenstatus	0	1356	Referenz		
	1	357	5.38 (4.35- 6.65)	<0,001	
Resektionsstatus	0	1381	Referenz		
	1	332	1.45 (1.17- 1.81)	<0,001	
Anzahl entfernter Lymphknoten		1713	1.03 (1.01- 1.05)	0,006	
Anzahl entfernter Sentinel-Lymphknoten		1713	0.96 (0.93- 0.99)	0,009	

0.5 1 2 5 10 20 50

Abbildung 16 Forest-Plot für die Einflussfaktoren hinsichtlich des Auftretens eines BCR

Komplikationen

Komplikationen bei der Tracer-Injektion

Die Tracer-Injektion führte bei 10 Patienten¹ (sieben mit ^{99m}Techneium, drei mit SPION) zu einer Infektion. Bis auf einen der Patienten, der SPION als Tracer erhalten hatte, mussten diese Patienten alle aus der Studie ausgeschlossen werden, da der Tracer bei der aufgrund der Infektion zeitversetzten Operation nicht mehr nachweisbar war und daher eine konventionelle eLA erfolgte. Bei fünf Patienten (zwei mit ^{99m}Techneium, drei mit SPION) musste die Tracer-Injektion aufgrund starker Schmerzen vorzeitig abgebrochen werden. Davon konnte bei den zwei Patienten mit SPION als Tracer die SLA dennoch durchgeführt werden. Bei den anderen drei Patienten konnte nicht genug Tracer injiziert werden, sodass diese keine SLA erhalten konnten und ausgeschlossen wurden. Bei 36 Patienten konnten intraoperativ trotz komplikationsloser Tracer-Injektion keine SLN nachgewiesen werden, weshalb bei diesen eine konventionelle eLA erfolgte und die Patienten ausgeschlossen wurden.

Intra- und postoperative Komplikationen

Bei insgesamt 270 (15,8%) der eingeschlossenen Patienten kam es zu Komplikationen im intra- und postoperativen Verlauf, die „strongly-“ oder „likely-related“ zur pLA waren. Bei 29 (1,7%) Patienten kam es zu mehr als einer Komplikation. 26 (1,5%) Patienten erlitten zwei Komplikationen. Bei drei (0,2%) Patienten kam es zu drei Komplikationen.

Entsprechend der Clavian-Dindo-Klassifikation kam es zu 146 (48,8%) Grad I-, 32 (10,7%) Grad II-, 61 (20,4%) Grad IIIa-, 52 (17,4%) Grad IIIb- und 8 (2,7%) Grad IV-Komplikationen. Es trat keine Grad V-Komplikation auf.

Um leichte Komplikationen im Sinne von Clavian-Dindo-Grad I- und II-Komplikationen handelte es sich dementsprechend bei 178 (59,5%) und um höhergradige Komplikationen im Sinne von Clavian-Dindo Grad III-V bei 121 (40,5%) der Komplikationen (**Abbildung 17**).

¹ In diesem Abschnitt finden sich keine Prozentangaben, da es sich nicht nur um die eingeschlossenen Patienten handelt.

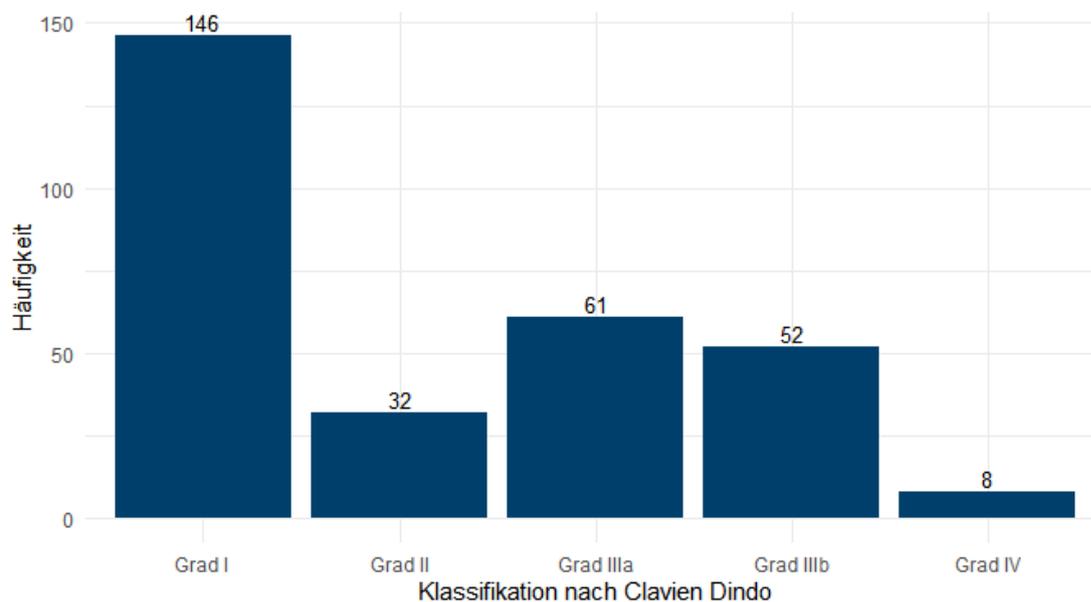


Abbildung 17 Klassifikation der Komplikationen nach Clavien Dindo mit absoluter Häufigkeit (n = 299)

Für die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Komplikationstypen siehe **Abbildung 18**. Lymphatische Komplikationen waren dabei insgesamt am häufigsten. Lymphozelen traten bei 182 (60,9%) Patienten auf, 15 (5%) Patienten hatten eine persistierende Lymphsekretion über zehn Tage und 12 (4%) Patienten entwickelten ein Lymphödem.

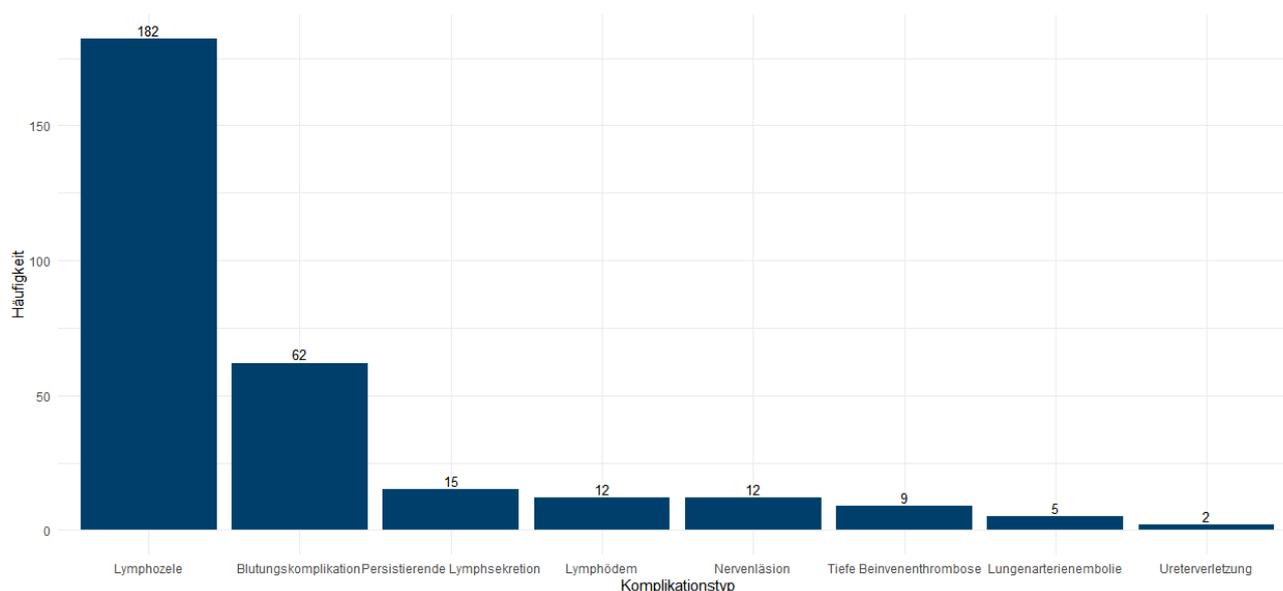


Abbildung 18 Komplikationstypen nach absoluter Häufigkeit (n = 299)

Die häufigsten nicht lymphatischen Komplikationen waren Blutungskomplikationen (Gefäßverletzung / Großes Hämatom / Nachblutung). Diese traten bei 62 (20,7%) Patienten auf. Perioperativ benötigten insgesamt 79 (4,6%) Patienten eine Transfusion: 77 (4,5%) Patienten EKs, ein (<0,1%) Patient TKs und ein (<0,1%) Patient EKs und TKs.

132 (44,4%) der aufgetretenen Komplikationen benötigten keine weitere Behandlung. 12 (4%) wurden mit Physiotherapie behandelt. 37 (12,5%) konnten mittels Medikation inkl. Transfusion behandelt werden. 116 (39,1%) erforderten eine Operation. Bei 60 (20,2%) wurde eine perkutane Intervention durchgeführt. Dabei musste bei einer (0,3%) anschließend offen revidiert werden. Zwei (0,6%) konnten endoskopisch transurethral behandelt werden. 33 (11,1%) erforderten eine laparoskopische Revision und 20 (6,7%) mussten offen revidiert werden.

Die mediane Krankenhausliegedauer der Patienten betrug 7 (IQR 7-8) Tage. Die Patienten ohne Komplikationen (M 7,6 Tage; SD 1,83; n=1443) hatten gegenüber den Patienten mit Komplikationen (M 9,1 Tage; SD 4,07; n=270) eine signifikant kürzere Liegedauer ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test).

Mit zunehmender Anzahl entfernter LK stieg die Gesamtkomplikationsrate signifikant an ($\chi^2 = 23,251$; $p < 0,001$; **Abbildung 19**).

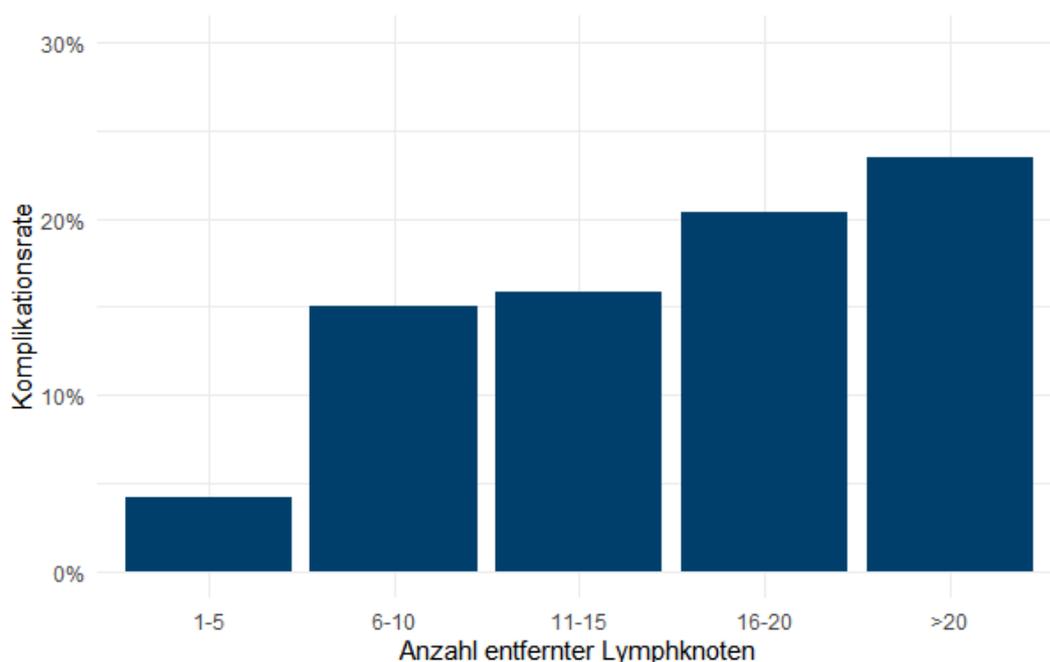


Abbildung 19 Gesamtkomplikationsrate in Prozent in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten LK bei insgesamt n = 299 Komplikationen

Diskussion

Mit 1713 eingeschlossenen Patienten handelt es sich bei dieser Studie um das bisher größte untersuchte Kollektiv an Patienten mit lokal begrenztem PCa nach RP und SLA. Mit einer medianen Nachsorgedauer von 64 (IQR 56-88) Monaten gehört sie auch zu den wenigen Studien bisher, die das langfristige onkologische Outcome von PCa Patienten nach SLA untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine repräsentative Kohorte von Patienten mit lokal begrenztem PCa.

21% LK-positive Patienten ist im Vergleich zu Studien, die die eLA bei lokalisiertem PCa untersuchen, ein hoher Anteil. Touijer et al. konnten beispielsweise in ihrer Studie in der Gruppe mit eLA nur bei 14% Patienten LKM nachweisen und das, obwohl diese auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa vom Stadium cT3 untersuchte, bei denen eigentlich eine höhere Rate an LK-positiven Patienten erwartbar wäre als in unserer Kohorte (35). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch schon mehrere andere Studien zur SLA. Bei Mazzone et al., welche ebenfalls ungefähr 30% cT3 Patienten in der untersuchten Kohorte hatten, waren beispielsweise in den Gruppen mit Kombination aus eLA und SLA 28,2% (^{99m}Tc-ICG-Hybrid-Tracer) bzw. 36% (ICG-Tracer) Patienten LK-positiv, wogegen es in der alleinigen eLA Gruppe nur 22,5% waren ($p < 0,001$) (54). Bei Claps et al., die mit 52,1% einen etwas höheren Anteil an Patienten mit pathologisch lokal fortgeschrittenem ($\geq pT3a$) Tumor hatten, als wir in unserer Studie mit 40,2%, waren es 26,2% in der Gruppe mit Kombination aus eLA und SLA und lediglich 16,8% in der Gruppe mit alleiniger eLA ($p = 0,03$) (57). Durch den nur risikoadaptierten Einsatz der zusätzlichen eLA konnten in unserer Studie im Vergleich zu den bisherigen SLA-Studien deutlich weniger LK (Md 11; IQR 8-15) entfernt werden. Mazzone et al. haben beispielsweise in den Gruppen mit zusätzlicher SLA median 17 (IQR 11-21) bzw. 20 (IQR 17-25) LK entfernt. Bei Claps et al. waren es 22,5 (IQR 18,8-27,3) LK. Damit war die Anzahl der entfernten LK in unserer Kohorte eher vergleichbar mit der der Kontrollgruppen mit lediglich eLA der eben genannten Studien. Wir konnten also bei im Vergleich weniger entfernten LK eine vergleichbare Detektionsrate wie die Untersuchungen zur Kombination aus eLA und SLA und damit eine bessere Detektionsrate als bei alleiniger eLA, erreichen.

Onkologisches Outcome

Bezüglich der primären Fragestellung dieser Studie zum onkologischen Outcome nach RP und SLA zeigten sich folgende Ergebnisse: Bei 425 (24,8%) Patienten kam es zu einem BCR. Das 5-Jahres BCR-freie Überleben betrug 77% (95%-KI: 74,9-79,1%). 26 (1,5%)

Patienten verstarben in Folge des PCas. Das 5-Jahres tumorspezifische Überleben betrug 99,2% (95%-KI: 98,7-99,6%). 497 (29%) Patienten benötigten eine weitere Therapie im Verlauf. Das 5-Jahres therapiefreie Überleben betrug 71,7% (95%-KI:69,6-75%).

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass aufgrund Heterogenität der Tumorcharakteristika in den Studienpopulationen sowie unterschiedlicher Definitionen des BCR die Ergebnisse zum onkologischen Outcome nur bedingt mit anderen Studien vergleichbar sind.

Bei den bisherigen Studien zum onkologischen Outcome nach Kombination von SLA und eLA konnten Grivas et al. trotz Einschluss von 32,1% cT3 Patienten ein noch besseres 5-Jahres BCR-freies Überleben (80,5%) als in unserer Studie erreichen (56). Hier beruhen die Daten jedoch nur auf einer medianen Nachsorgedauer von 28 Monaten. In der Folgeuntersuchung aus derselben Arbeitsgruppe, die einen längeren Nachsorgezeitraum von median 35 Monaten umfasst, berichten Mazzone et al. bei ebenfalls ungefähr 30% cT3 Patienten dagegen nur von einem 5-Jahres BCR-freien Überleben von 57,7% (54). Morel et al., die einzigen, die mit 7,1 Jahren medianer Nachsorgedauer auch das langfristige onkologische Outcome untersuchten, berichten von einer BCR-Rate von 36,5%, was höher ist als unsere 24,8% bei etwas kürzerer medianer Nachsorgedauer von 5,3 Jahren (55). Morel et al haben jedoch auch einen mit 54,1% höheren Anteil an Patienten mit pathologisch lokal fortgeschrittenem (\geq pT3a) Tumor als in unserer Studie mit 40,2% (55). Claps et al., die mit 52,1% ebenfalls ein etwas höheren Anteil an Patienten mit pathologisch lokal fortgeschrittenem (\geq pT3a) Tumor haben als wir, berichten auch nur über ein wenig schlechteres 5-Jahres BCR-freies Überleben von 75,8% (57). In der Subgruppe der LK-positiven Patienten berichten sie sogar von einem 5-Jahres BCR-freien Überleben von 54,1%, was deutlich besser ist als unseres mit 39% (95%-KI: 34-44,8%), bei vergleichbarem Anteil an Patienten mit adjuvanter Therapie von ~30% (57).

Insgesamt wurde in unserer Studie bei mehr Patienten mit einer weiteren Therapie begonnen, als es zu Rezidiven kam und die mediane Dauer war mit 11 (IQR 3-27) Monaten bis zum Beginn der weiteren Therapie auch deutlich kürzer als die mediane Zeitdauer bis zum BCR (23; IQR 10-47 Monate). Dies ist zum Teil erklärbar durch die Patienten, die direkt nach Erhalt der Histologie aufgrund des hohen Risikos die Empfehlung zur adjuvanten Therapie bekommen hatten. Zum anderen haben sich auch die Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie geändert, sodass teilweise bereits vor Erreichen des Grenzwerts von 0,2ng/ml bei kontinuierlich steigenden Werten eine weitere Therapie eingeleitet wurde.

Das Gesamt- und tumorspezifische Überleben über alle Patienten beim lokalisiertem PCa ist bekanntermaßen sehr gut (18). In unserer Studie lag aber auch das 5-Jahres Gesamt- und tumorspezifische Überleben bei den LK-positiven-Patienten mit 91,3 bzw. 96,8% deutlich über dem aus anderen Studien berichteten, bei denen die Werte für das tumorspezifische Überleben zwischen 78% nach 5 Jahren und 72% nach 10 Jahren sowie das Gesamtüberleben zwischen 75% nach 5 Jahren und 60% nach 10 Jahren angegeben werden (25). Dies könnte ein Hinweis für einen therapeutischen Effekt der SLA sein, wenngleich der direkte Vergleich aufgrund der bestehenden oben bereits beschriebenen Unterschiede in den Tumorcharakteristika in den untersuchten Kohorten mit Vorsicht betrachtet werden muss.

Als Hinweis für einen möglichen direkten therapeutischen Effekt der SLA innerhalb unserer eigenen untersuchten Kohorte sprechen auch die Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse: Die Anzahl der entfernten LK war ein negativer Prädiktor (HR 1,03; $p=0,006$), was das risikoadaptierte Vorgehen bei der zusätzlichen eLA widerspiegelt. Die Anzahl der entfernten SLN konnten dagegen als positiver Prädiktor (HR 0,96; $p=0,009$) für das Auftreten eines BCR identifiziert werden. Die LK, die entfernt worden sind, scheinen also die für das weitere Outcome bedeutenden gewesen zu sein. Da die vorhandenen LKM vor allem bei niedrigem aber auch bei mittlerem Risiko nach D'Amico hauptsächlich in den SLN nachgewiesen wurden, ist dieser Effekt wahrscheinlich auf die Entfernung der SLN zurückzuführen.

Am Ende blieben 17% LK-positiven Patienten auch langfristig (mediane Nachsorgedauer 56 Monate) ohne adjuvante Therapie rezidivfrei. Dies scheint ein hoher Anteil verglichen mit den Ergebnissen von von Bodmann et al., die in einer Kohorte mit vorteilhafteren Tumorcharakteristika ein 2-Jahres BCR-freies Überleben von 65% (95%-KI: 54–74%), 48% (95%-KI: 29–65%) und 10% (95%-KI 1–35%) bei Patienten mit je einem, zwei oder \geq drei befallenen LK beobachtet haben, was ebenfalls die These eines therapeutischen Effekts durch die SLA unterstützt (64).

Komplikationsrate

Bezüglich der sekundären Fragestellung zur Komplikationsrate nach SLA zeigten sich in unserer Studie folgende Ergebnisse: Bei insgesamt 270 (15,8%) Patienten kam es zu Komplikationen, welche mindestens „likely-related“ zur pLA waren. Dies entspricht etwa den Ergebnissen der Metaanalyse von Cacciamani et al., bei denen die beobachtete Gesamtkomplikationsrate bei der pLA auch etwa bei 15% lag (37).

In unserer Studie handelte es sich bei 178 (59,5%) der Komplikationen um leichte Komplikationen (Clavien-Dindo Grad I oder II) und bei 121 (40,5%) um höhergradige Komplikationen (Clavien-Dindo Grad III-V), wobei nur 20% einer Intervention in Narkose (ab Grad IIIb) bedurften und keine Grad V Komplikationen auftraten. Insgesamt 79 (4,6%) der Patienten benötigten Transfusionen. Blutungskomplikationen kamen mit nur 20% deutlich seltener vor als die lymphatischen Komplikationen mit fast 70%, welche entsprechend der Einteilung von Cacciamani et al. im Gegensatz zu den lymphatischen Komplikationen auch nur „likely related“ zur pLA sind.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Komplikationshäufigkeit signifikant mit der Anzahl an entfernten LK steigt. Dies entspricht den Ergebnissen von Briganti et al., bei denen die Gesamtkomplikationsrate bei mehr als zehn entfernten LK signifikant höher als bei ein bis neun entfernten LK lag (38). Ebenso waren die lymphatischen Komplikationen bei deren Gruppe mit mehr als zehn entfernten LK signifikant häufiger als bei der Gruppe mit weniger entfernten LK (38). Die SLA mit weniger entfernten LK führt folglich also zu einer geringeren Rate an lymphatischen Komplikationen, welche den größten Teil an Komplikationen ausmacht. So war die Gesamtkomplikationsrate in unserer Studie beispielsweise deutlich geringer als die von Mazzone et al. in ihren Gruppen beobachtete, welche zwischen 25,1 und 30,2% lag (54), was am ehesten auf die höheren Anzahl an entfernten LK in deren Studie zurückzuführen ist (je nach Gruppe Md 11-20 LK).

Im Rahmen der normal einen Tag vor dem Eingriff erfolgten transrektalen Injektion des Sentinel-Tracers in die Prostata traten nur sehr selten (<1%) Komplikationen auf (vor allem Infektionen oder starke Schmerzen), was dann aber in den meisten Fällen dazu führte, dass diese Patienten keine SLA erhalten konnten. Hier bieten sich Tracer mit kleinerer Molekülgröße und damit schnellerem Abfluss wie z.B. ICG an. Diese werden unmittelbar zu Beginn der Operation und dann bereits unter Narkose problemlos über den transperinealen Zugangsweg injiziert, womit das Infektionsrisiko minimiert werden kann und die Schmerzsymptomatik keine Rolle mehr spielt.

Limitationen

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse, wenn auch prospektiv erfasster Daten. Sie unterliegt also den üblichen möglichen Limitationen dieses Studientyps. Beispielsweise kam es trotz großer Bemühungen, die fehlenden Nachsorgedaten zu vervollständigen, dazu, dass Patienten der Nachbeobachtung verloren gegangen sind („lost to follow-up“). Dies könnte zu einem Informationsbias geführt haben: Das bedeutet, dass ein Verlust von Informationen, durch ein „lost to follow-up“, häufiger in der Gruppe ohne Ereignis auftritt und es so im Extremfall bei allen vollständig geheilten Patienten zu einem frühen „dropout“ gekommen sein könnte und in der Nachsorge am Ende nur noch jene Patienten erfasst wären, die früher oder später ein Rezidiv hatten (65). Ein solcher Effekt könnte zu einer deutlich schlechteren Prognose des Patientenkollektivs führen. Ein Hinweis, dass wir diesen Bias in unserer Studie auch nicht ganz vermeiden konnten, ist die längere Nachbeobachtungsdauer in der Gruppe der Patienten mit BCR (62,5 vs. 71 Monate), was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss.

Neben dieser dem retrospektiven Studiendesign geschuldeten Limitation gibt es aber auch noch weitere studienspezifische Punkte, die kritisch diskutiert werden können: In unserer Studie wurde - wie auch in anderen vergleichbaren Untersuchungen bisher üblich - beispielsweise nicht zwischen PSA-Persistenz (wenn der PSA nach der Operation nie unter 0,2 ng/ml abgefallen war) und tatsächlichem Rezidiv unterschieden, was vor allem bei den Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden zu einer Überschätzung des Zeitraums bis zum BCR führen könnte. Zeitgleich kann dadurch aber auch die Gruppe von Patienten, bei der wir erwarten würden, dass die SLA einen therapeutischen Effekt haben könnte, nicht gut definiert werden. Anteilsmäßig könnten deshalb beispielsweise die 60 (17%) LK-positiven Patienten, die ohne adjuvante Therapie BCR frei blieben, deutlich mehr sein, wenn man die Patienten mit PSA-Persistenz ausschließen würde, wie das beispielsweise bei Preisser et al. der Fall ist, die hier sogar 48,1% erreichten (66).

Als weitere Schwäche der Studie kann diskutiert werden, ob das BCR an sich und vor allem auch die Definition bei einem PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml als primäres Outcome gut gewählt ist. Zum einen stellt sich die Frage nach der Patientenorientiertheit: das BCR an sich stellt für den Patienten keine kritische Kondition dar. Relevanter für die Patienten wäre mutmaßlich der Beginn einer weiteren Therapie, welche häufig die Lebensqualität beeinflusst, oder die tumorspezifische Mortalität. Nur bei etwa 24-30% der Patienten nach

RP mit BCR kommt es tatsächlich auch zu einem systemischen Progress und nur ca. 16 % sterben aufgrund ihres PCas (7,8). Toussi et al. konnten in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass die stärkste Assoziation zwischen einem BCR und einem tatsächlich systemischen Progress bei einem PSA-Wert von $\geq 0,4$ ng/ml liegt (9). Dies wird auch von der europäischen Leitlinie aufgegriffen, entsprechend welcher ein PSA-Wert $> 0,4$ ng/ml nach RP das Vorhandensein von Metastasen am sichersten vorhersagen kann (4). Diesen Wert als Definition für das BCR zu wählen, wäre gegebenenfalls patientenorientierter gewesen. Da in der Literatur bisher aber regelhaft das BCR als Anstieg über 0,2 ng/ml definiert und häufig auch als primäres onkologisches Outcome gewählt wird, haben wir uns dazu entschieden, dies zur besseren Vergleichbarkeit ebenfalls so zu handhaben.

Schlussfolgerung

Für die SLA konnte bereits eine mit der eLA vergleichbare Zuverlässigkeit im Metastasennachweis gezeigt werden (51). Mit der SLA können gezielt, patientenindividuell und damit geringer invasiv, weniger LK entfernt werden und LK-positive Patienten trotzdem mit hoher Zuverlässigkeit detektiert werden. Das in unserer Studie in Anbetracht der Tumorcharakteristika vergleichsweise gute BCR-freie Überleben, das hohe Gesamt- und tumorspezifische Überleben der LK-positiven Patienten sowie der hohe Anteil an LK-positiven Patienten, die langfristig auch ohne adjuvante Therapie BCR frei blieben, sprechen darüber hinaus für einen möglichen direkten therapeutischen Effekt der SLA. Dies wird gestützt durch die Anzahl an entfernten SLN als negativem Prädiktor für das Auftreten eines BCR. Die SLA könnte somit vor allem für Patienten mit geringem und mittlerem Risiko nach D'Amico nicht nur diagnostischen Wert haben, sondern eine gezielte und definitive Therapiemöglichkeit darstellen. Um dies weiter zu überprüfen, sollte die SLA in einem nächsten Schritt im direkten Vergleich zu einer - was die Patienten-, Tumor- und weiteren Therapiecharakteristika anbelangt - gematchten Kohorte an Patienten mit alleiniger eLA untersucht werden. Darüber hinaus wäre ein randomisiert prospektives Studiendesign wünschenswert. Das Konzept der SLA beim PCa bietet sich auch ausgehend von der vorliegenden Untersuchung als Alternative zur eLA an und sollte in jedem Fall im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs um den diagnostischen und auch möglichen therapeutischen Nutzen, die Ausdehnung des Templates der LA bzw. der Definition von Patientengruppen bei der eine pLA durchgeführt werden soll, Berücksichtigung finden.

Zusammenfassung

Einleitung: Für die Sentinel-Lymphadenektomie (SLA) wurde beim Prostatakarzinom (PCa) eine hohe diagnostische Güte bei geringer Invasivität gezeigt. Um einen möglichen, auch therapeutischen Nutzen zu prüfen, wurde in dieser Studie das langfristige Outcome von PCa-Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) mit SLA und zusätzlich risikoadaptierter extendierter Lymphadenektomie (eLA) untersucht.

Methoden: In die retrospektive Analyse wurden insgesamt 1713 PCa Patienten eingeschlossen, die in der Universitätsklinik für Urologie Oldenburg im Zeitraum von 2009-2017 eine RP mit SLA und zusätzlich risikoadaptierter eLA erhalten haben. Mittels Kaplan-Meier-Analysen wurden das biochemisch-rezidiv(BCR)-freie Überleben, die therapiefreie Zeit, das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben analysiert. Mittels Coxregression wurden Einflussfaktoren auf das BCR-freie Überleben untersucht.

Ergebnisse: Median wurden bei den eingeschlossenen Patienten 11 (IQR 8-15) Lymphknoten (LK) entfernt, davon im Median 6 (IQR 4-8) Sentinel-LK (SLN). LK-Metastasen wurden bei 20,8% der Patienten (n=357) detektiert. Bei einer medianen Nachsorgedauer von 64 (IQR 56-88) Monaten betrug das 5-Jahres Gesamtüberleben 94,5% (95%-KI: 93,4-95,7%) und das 5-Jahres tumorspezifische Überleben 99,2% (95%-KI: 98,7-99,6%). Bei 425 (24,8%) Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem BCR. Das 5-Jahres BCR-freie Überleben betrug 77% (95%-KI: 74,9-79,1%). In der Subgruppe der LK-positiven Patienten (n=357) kam es bei 225 (63%) zu einem BCR. Das 5-Jahres BCR-freie Überleben dieser Gruppe betrug 39% (95%-KI: 34-44,8%). Das 5-Jahres Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben bei diesen Patienten betragen 91,3% (95%-KI: 88,3-94,4%) bzw. 96,8% (95%-KI: 94,9-98,8%). Bei einer medianen Nachsorgedauer von 56 (IQR 23-72) Monaten blieben 61 (17,1%) der LK-positiven Patienten ohne adjuvante Therapie BCR-frei. Negativ prädiktive Faktoren für das BCR-freie Überleben waren das Vorhandensein von LK-Metastasen (HR 5,38; $p < 0,001$), eine hohe Kategorisierung nach pT und ISUP (HR 9,88; $p = 0,022$) sowie ein positiver Schnittrand (R1 oder R2) (HR 1,45; $p < 0,001$). Daneben war eine höhere Anzahl an entfernten LK ebenfalls ein negativer Prädiktor (HR 1,03; $p = 0,006$), was durch die bei high-risk Patienten risikoadaptiert ergänzend durchgeführte pLA erklärt werden kann. Die Anzahl entfernter SLN hatte dahingegen einen signifikant positiven Einfluss auf das BCR (HR 0,96; $p = 0,009$).

Schlussfolgerung: Das vergleichsweise hohe Gesamt- und tumorspezifische Überleben der LK-positiven Patienten sowie die hohe Anzahl LK-positiver Patienten, welche nach SLA auch langfristig ohne adjuvante Therapie BCR-frei blieben, spricht für einen möglichen therapeutischen Effekt der SLA. Dies wird auch durch die signifikant positive Korrelation zwischen der Anzahl entfernter SLN und einem geringeren BCR-Risiko unterstrichen. Eine Berücksichtigung des individuellen Lymphabstromgebietes durch die SLA scheint hier von klarem Vorteil zu sein.

Summary

Introduction: Sentinel Lymphadenectomy (SLA) has been shown to have a high diagnostic quality with low invasiveness in patients with prostate cancer (PCa). In order to examine a possible therapeutic benefit, this study examined the long-term oncologic outcome of PCa patients after radical prostatectomy (RP) with SLA and additional risk-adapted extended lymphadenectomy (eLA).

Methods: A total of 1713 PCa patients who had received RP with SLA and additional risk-adapted pLA at the University Clinic for Urology Oldenburg between 2009 and 2017 were included in the retrospective analysis. Biochemical recurrence (BCR)-free survival, treatment-free time, cancer-specific survival and overall survival were analyzed using Kaplan-Meier analyses. Factors influencing BCR-free survival were investigated using Cox regression.

Results: A median of 11 (IQR 8-15) lymph nodes (LN) were removed from the included patients, of which a median of 6 (IQR 4-8) were sentinel LN (SLN). LN metastases were detected in 20.8% of the patients (n=357). With a median follow-up of 64 (IQR 56-88) months, the 5-year overall survival was 94.5% (95% CI: 93.4-95.7) and the 5-year tumor-specific survival amounted to 99.2% (95% CI: 98.7-99.6%). 425 (24.8%) patients experienced a BCR during follow-up. The 5-year BCR-free survival equaled 77% (95% CI: 74.9-79.1%). Within the subgroup of LN-positive patients (n=357), 225 (63%) patients experienced a BCR. The 5-year BCR-free survival of this group was 39% (95% CI: 34-44.8%). The 5-year overall survival and tumor-specific survival in these patients was 91.3% (95% CI: 88.3-94.4%) and 96.8% (95% CI: 94.9-98.8%), respectively. With a median follow-up of 56 (IQR 23-72) months, 61 (17.1%) of the LN-positive patients remained BCR-free without adjuvant therapy. Negative predictive factors for the BCR-free survival were the presence of LN metastases (HR 5.38; p <0.001), a high categorization according to pT and ISUP (HR 9.88; p=0.022) and a positive surgical margin (R1 or R2) (HR 1.45; p<0.001). A higher number of removed LN turned out to be a negative predictor as well (HR 1.03; p=0.006), which can be explained by the additional risk-adapted eLA performed in high-risk patients. The number of removed SLN, on the other hand, had a significant positive influence on the BCR-free survival (HR 0.96; p=0.009).

Conclusion: The comparatively high overall and tumor-specific survival of LN-positive patients as well as the high number of LN-positive patients who remained BCR-free after SLA even in the long term without adjuvant therapy suggests a possible therapeutic effect of SLA. This is also underlined by the significant positive correlation between the number of removed SLN and a lower BCR risk. Taking the individual lymphatic drainage area into account, how it's done in case of the SLA, appears to be of clear advantage.

Schriftenverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14.Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2023.
2. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM : Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed. Wiley-VCH.: Weinheim; 2017.
3. Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy , External Beam Radiation Therapy , or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA. 1998;280(11).
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris April 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 7.0, 2024, AWMF-Registernummer: 043-022OL.
6. Amaro A, Esposito AI, Gallina A, Nees M, Angelini G, Albin A, et al. Validation of proposed prostate cancer biomarkers with gene expression data : a long road to travel. Cancer Metastasis Rev. 2014;657–71.
7. Van den Broeck T, Van den Bergh R, Arfi N, Cumberbatch M, M DS, Fossati N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer : A Systematic Review . White Rose Research Online URL for this paper : Version : Accepted Version Article : Van den Broec. Eur Urol. 2019;75:967–87.
8. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-Year Prostate Cancer Specific Mortality After Radical Prostatectomy. J Urol. 2011;185(3):869–75.
9. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of High-risk Prostate Cancer into Prognostic Categories : A European Multi-institutional Study. Eur Urol. 2014;67:157–64.
10. Fujimoto N, Shiota M, Tomisaki I, Minato A, Yahara K. Reconsideration on Clinical Benefit of Pelvic Lymph Node Dissection during Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer Urologia. Urol Int. 2019;8556:125–36.
11. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Pozzo LF Da, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int. 2006;788–93.
12. Sleeman JP, Thiele W. Tumor metastasis and the lymphatic vasculature. Int J Cancer. 2009;125:2747–56.
13. Boscolo R, Febu B, Siracusano S, Porzionato A, Porcaro AB, Stecco C, et al. The

underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate : An historical overview and preliminary anatomical study on cadaver. *Prostate*. 2019;80(2):1–9.

14. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel Lymph Node Dissection for Prostate Cancer : Experience With More Than 1 , 000 Patients. *J Urol*. 2007;177:916–20.
15. Winter A, Engels S, Reinhardt L, Wasylow C, Gerullis H, Wawroschek F. Magnetic marking and intraoperative detection of primary draining lymph nodes in high-risk prostate cancer using superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Additional diagnostic value. *Molecules*. 2017;22(12):1–10.
16. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection : The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol*. 2012;61:480–7.
17. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging- targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*. 2018;75(3):506–14.
18. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(1):84–109.
19. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective , randomised , multi-centre study. *Lancet*. 2020;6736(20):1–9.
20. Damme J Van, Tombal B, Collette L, Nieuwenhove S Van, Pasoglou V, Thomas G, et al. Comparison of PSMA-PET-CT and WB-MRI with DWI in the Staging o Staging of Advanced Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5286.
21. Gandaglia G, Mazzone E, Stabile A, Pellegrino A, Cucchiara V, Barletta F, et al. Surgery in Motion Prostate-specific membrane antigen Radioguided Surgery to Detect Nodal Metastases in Primary Prostate Cancer Patients Undergoing Robot-assisted Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection : Results of a Planned Interi. *Eur Urol*. 2022;82(4):411–8.
22. Leeuwen FWB, Winter A, Poel HG, Eiber M, Suardi N, Graefen M, et al. Technologies for image-guided surgery for managing lymphatic metastases in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2019;16(3):159–71.
23. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, Visschere P De, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*. 2020;78(2):138–42.
24. Di Pierro GB, Salciccia S, Frisenda M, Tufano A, Sciarra A, Scarrone E, et al.

Comparison of Four Validated Nomograms (Memorial Sloan Predicting Lymph Node Invasion in Patients with High-Risk Prostate Cancer Candidates for Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection : Clinical Experience and Review of the Litera. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1683.

25. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Mathieu R, Ceci F, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection : A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5):565–81.
26. Mandel P, Rosenbaum C, Pompe RS, Steuber T, Salomon G, Chun FK, et al. Long - term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World J Urol*. 2017;35:1833–9.
27. Muck A, Mugler M. Clinical Outcome of Patients with Lymph Node-Positive Prostate Cancer following Radical Prostatectomy and Extended Sentinel Lymph Node Dissection. *Urol Int*. 2014;94:296–306.
28. Briganti A, Karnes JR, Filippo L, Pozzo D, Cozzarini C, Gallina A, et al. Two Positive Nodes Represent a Significant Cut-off Value for Cancer Specific Survival in Patients with Node Positive Prostate Cancer . A New Proposal Based on a Two-Institution Experience on 703 Consecutive N + Patients Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;55:261–70.
29. Winter A, Henke R, Wawroschek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence : complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. *BMC Urol*. 2015;1–8.
30. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006;68(1):121–5.
31. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited : Results of a Multimodality Mapping Study. *Eur Urol*. 2008;53:118–25.
32. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2004;22(3):198–202.
33. Zhang X, Zhang G, Wang J, Bi J. Different lymph node dissection ranges during radical prostatectomy for patients with prostate cancer : a systematic review and network meta - analysis. *World J Surg Oncol*. 2023;21:80.
34. Winter A, Harzmann R, Wendler JJ, Roloff C, Weikert S, Weissbach L. Is the Recommendation of a Pelvic Lymphadenectomy in Conjunction with Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients Justified? Report from a Multidisciplinary Expert Panel Meeting. *Adv Ther*. 2020;37(1):213–24.
35. Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N, Laudone VP, Ehdaie B, Eastham JA, et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*. 2021 Aug;4(4):532–9.
36. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Bastos DA, et al.

Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2021;79(5):595–604.

37. Cacciamani GE, Maas M, Nassiri N, Ortega D, Gill K, Evans CP, et al. Impact of Pelvic Lymph Node Dissection and Its Extent on Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer : A Comprehensive Systematic Review an Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(2):134–49.
38. Briganti A, Chun FKH, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2006;50(5):1006–13.
39. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, et al. Incidence , risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):597–604.
40. Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RAV, Rutgers EJT, Kroon BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):109–12.
41. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H. Observations on a “Sentinel Node” in Cancer of the Parotid. *Cancer.* 1960;15:77–8.
42. Jakobsen JK. Sentinel node biopsy in uro-oncology : A history of the development of a promising concept. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2015;33(11):486–93.
43. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL.
44. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL.
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms, Langversion 1.0, 2020, AWMF Registernummer: 043-042OL.
46. Wawroschek F, Weckermann D. The Sentinel Lymph Node Concept in Prostate Cancer – First Results of Gamma Probe-Guided. *Eur Urol.* 1999;36:595–600.
47. Acar C, Kleinjan GH, Berg NS Van Den, Wit EMK, Leeuwen FWB Van, Poel HG Van Der. Advances in sentinel node dissection in prostate cancer from a technical perspective. *Int J Urol.* 2015;22:898–909.
48. Karwacki J, Poterek A, Małkiewicz B, Kiełb P, Kobyla M. Sentinel Lymph Node Techniques in Urologic Oncology : Current Knowledge and Application. *Cancers (Basel).* 2023;15:2495.
49. Winter A, Vogt C, Weckermann D, Wawroschek F, Oldenburg K, Klinik U, et al. Komplikationsrate der pelvinen Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom : Unterschiedliche Techniken im Vergleich und Abhängigkeit von

der Anzahl entfernter Lymphknoten. *Aktuel Urol.* 2011;42:179–83.

50. Munbauhal G, Seisen T, Gomez FD, Peyronnet B, Cussenot O, Shariat SF, et al. Current perspectives of sentinel lymph node dissection at the time of radical surgery for prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;50:228–39.
51. Wit EMK, Acar C, Grivas N, Yuan C, Horenblas S, Liedberg F, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer : A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol.* 2017;71:596–605.
52. Rossin G, Zorzi F, De Pablos-Rodríguez P, Biasatti A, Marengo J, Ongaro L, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Prostate Cancer: An Overview of Diagnostic Performance, Oncological Outcomes, Safety, and Feasibility. *Diagnostics.* 2023;13(15).
53. Morgan-Parkes JH. Metastases : Mechanisms , Pathways and Cascades. *Adv Clin Med.* 1995;164:1075–82.
54. Mazzone E, Dell’Oglio P, Grivas N, Wit E, Donswijk M, Briganti A, et al. Diagnostic value, oncological outcomes and safety profile of image-guided surgery technologies during robot-assisted lymph node dissection with sentinel node biopsy for prostate cancer. *J Nucl Med.* 2021;62(10):1363–71.
55. Morel A, Rousseau T, Ferrer L, Lacoste J, Champion L, Rousseau C. Between Pathological Prostate Cancer Lymph Nodes and Sentinel Nodes. *Clin Nucl Med.* 2024;00(00):1–6.
56. Grivas N, Wit EMK, Kuusk T, Kleinjan GH, Donswijk ML, Leeuwen FWB Van, et al. Pelvic Lymph Node Dissection on Biochemical Recurrence Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2018;59(2):204–10.
57. Claps F, Ram M, Carmen M, Maresma M, Mascar JM, Serra AC, et al. Indocyanine green guidance improves the efficiency of extended pelvic lymph node dissection during laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2021;28:566–72.
58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies : Development and Validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373–83.
59. Rosen R, Cappelleri J, Smith M, Lipsky J, Pena B. Development and evaluation of an abridged , 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11:319–26.
60. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244–52.
61. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
62. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures : An ad hoc EAU

guidelines panel assessment and. *Actas Urológicas Españolas* (English Ed. 2013;37(1):1–11.

63. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
64. von Bodman C, Godoy G, Chade DC, Cronin A, Tafe LJ, Fine SW, et al. Predicting Biochemical Recurrence-Free Survival for Patients With Positive Pelvic Lymph Nodes at Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2010;184(1):143–8.
65. Karn T, Holtrich U, Ruckhäberle E, Hanker L, Schlieter A, Solbach C, et al. Methodischer Bias retrospektiver Follow-up-Untersuchungen und sein Einfluss auf die Erhebung von Qualitätssicherungsdaten. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2010;70(1):41–6.
66. Preisser, F. (2024, 26.September). Langzeit biochemisch rezidiv-freies Überleben bei Patienten mit Lymphknotenbefall nach radikalen Prostatektomie und Lymphadenektomie [Konferenzbeitrag] 76. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Leipzig. [Internet]. Available from: https://dgu2024.abstractserver.com/program_76/#/details/presentations/796
67. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Hemkens LG, Moher D, et al. Das RECORD-Statement zum Berichten von Beobachtungsstudien, die routinemäßig gesammelte Gesundheitsdaten verwenden. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2016;115–116:33–48.

Danksagung und Würdigung weiterer Beitragender

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Winter für seine hervorragende Betreuung danken. Er war derjenige, der die Grundsteine dieses Promotionsprojekts gelegt hat und mir darüber hinaus in allen Belangen uneingeschränkte Unterstützung zukommen lassen hat.

Besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Bianca Michalik für die immerwährende Unterstützung, die sehr gute Betreuung und die konstruktive Kritik. Ich danke für die vielen förderlichen Ratschläge bei der Datenverarbeitung und beim Verfassen der Dissertation. Sie hat das R-Skript geschrieben, welches aus den unübersichtlichen Rohdaten einen auswertbaren Gesamtdatensatz gemacht hat.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Friedhelm Wawroschek, Direktor der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg, bedanken, der die Durchführung der Studie durch die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, des Personals und der finanziellen Mittel überhaupt ermöglicht hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich auch bei Frau Dr. rer. nat. Svenja Engels, Frau Dr. rer. nat. Lena Dirks sowie den FWJlerinnen der Universitätsklinik für Urologie Eliesa Marie Krüger, Lesley Lassey, Jorina Frerichs und Paula Emelie Suhrhoff, die mich beim Zusammentragen der Daten aus den Patientenakten sowie beim Anfordern und Nachtragen der eintreffenden Nachsorgebögen unterstützt haben.

Auch bei Herrn Thomas Bent Jansen möchte ich mich bedanken, der mir vor allem zu Beginn der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mit dem ich sehr gut zusammengearbeitet habe.

Außerdem danke ich den PCa-Patienten, sowie den ambulant weiterbehandelnden Urologen, die der Verwendung ihrer Daten zugestimmt, uns zur Datenerhebung regelmäßig die Nachsorgedaten zukommen lassen und die damit erst die Grundlage für diese Arbeit geschaffen haben.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

BCR	Biochemisches Rezidiv
CCI	Charlson-Comorbidity-Index
EAU	European Association of Urology
EK	Erythrozytenkonzentrat
eLA	Extendierte Lymphadenektomie
GS	Gleason score
ICG	Indocyaningrün
IIEF	International Index of Erectile Function
IQR	Interquartilsabstand
ISUP	Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastasen
M	Mittelwert
Md	Medianwert
MRT	Magnetresonanztomografie
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
PCa	Prostatakarzinom
pLA	Pelvine Lymphadenektomie
pN1	Lymphknotenpositiv
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA PET/CT	Prostata-spezifische Membranantigen Positronen-Emissions- Tomographie/Computertomografie
RP	Radikale Prostatektomie
SD	Standardabweichung
SLA	Sentinel-Lymphadenektomie
SLN	Schildwächertlymphknoten
SPION	Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel
TK	Thrombozytenkonzentrat
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union for International Cancer Control

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Studien zum onkologischen Outcome nach SLA.....	10
Tabelle 2 Histopathologische Definition des neuen Graduierungssystems (60).....	17
Tabelle 3 Clavien-Dindo-Graduierung zur Klassifikation chirurgischer Komplikationen (61).....	19
Tabelle 4 Präoperative Patienten- und Tumorcharakteristika (n = 1713).....	23
Tabelle 5 Histopathologische Tumordaten (n=1713).....	26
Tabelle 6 Patienten und Tumorcharakteristika LK-positive Patienten (n=357).....	33
Tabelle 7 Das RECORD-Statement: Checkliste (66).....	III

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung der LKM (Quelle: Winter et al. (15)).....	3
Abbildung 2 Flussdiagramm zum Studien-Einschluss.....	22
Abbildung 3 Absolute Anzahl der Operationen über die Jahre.....	24
Abbildung 4 Zusammenhang zwischen der absoluten Anzahl entfernter LK und der Operationsdauer.....	25
Abbildung 5 Boxplots zur absoluten Anzahl der entfernten LK (a) sowie Anteil der SLN an allen entfernten LK in Prozent (b) jeweils in Abhängigkeit zu der Risikogruppe nach D'Amico.....	27
Abbildung 6 Boxplot zur absoluten Anzahl der entfernten LK in Abhängigkeit zur Risikogruppe nach D'Amico.....	28
Abbildung 7 Anteil der positiven SLN an der Gesamtanzahl an LKM in Prozent in Abhängigkeit zur Risikogruppe nach D'Amico.....	29
Abbildung 8 Überlebenszeitanalysen mit Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben (links) sowie zum tumorspezifischen Überleben (rechts)......	30
Abbildung 9 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier Kurve zum BCR-freien Überleben.....	31
Abbildung 10 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier Kurve zum therapiefreien Überleben.....	32
Abbildung 11 Überlebenszeitanalysen mit Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben (links) sowie zum tumorspezifischen Überleben (rechts) der LK-positiven Patienten.....	34
Abbildung 12 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve zum BCR-freien Überleben der LK-positiven Patienten.....	35
Abbildung 13 Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Kurve zum BCR-freien Überleben der LK-positiven Patienten getrennt nach Anzahl der LKM.....	36
Abbildung 14 Dauer bis zum Auftreten des BCR in Monaten in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach D'Amico.....	37
Abbildung 15 Dauer bis zum Auftreten des BCR in Monaten in Abhängigkeit von der Risikogruppe nach D'Amico bei den LK-positiven Patienten.....	38
Abbildung 16 Forest-Plot für die Einflussfaktoren hinsichtlich des Auftretens eines BCR.....	39
Abbildung 17 Klassifikation der Komplikationen nach Clavien Dindo mit absoluter Häufigkeit.....	41
Abbildung 18 Komplikationstypen nach absoluter Häufigkeit.....	41
Abbildung 19 Gesamtkomplikationsrate in Prozent in Abhängigkeit von der Anzahl entfernten LK.....	42

Checkliste RECORD-Statement

Tabelle 7 Das RECORD-Statement: Checkliste von Punkten in Erweiterung des STROBE-Statements, die in Beobachtungsstudien mit Routinedaten berichtet werden sollten (67)

	Nr.	STROBE-Punkte	RECORD-Punkte	Seite
Titel und Abstract	1	(a) Machen Sie das Studiendesign im Titel oder Abstract kenntlich, indem Sie dafür einen allgemein gebräuchlichen Begriff verwenden (b) Verfassen Sie für das Abstract eine aussagefähige und ausgewogene Zusammenfassung dessen, was in der Studie gemacht wurde und was herausgefunden wurde	RECORD 1.1: Der verwendete Datentyp sollte im Titel oder Abstract angegeben werden. Die Namen der verwendeten Datenbanken sollten, sofern möglich, aufgeführt werden. RECORD 1.2: Gegebenenfalls sollte die geografische Region und der Zeitrahmen, in dem die Studie durchgeführt wurde, im Titel oder Abstract angegeben werden. RECORD 1.3: Wurde für die Studie eine Verknüpfung von Datenbanken vorgenommen, sollte dies ausdrücklich im Titel oder Abstract angegeben werden.	Titel 50,51
Einleitung				
Hintergrund/Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie		1-11
Zielsetzung	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an		11
Methoden				
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel		12
Rahmen	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung		12
Studienteilnehmer	6		RECORD 6.1: Die Methoden für die Auswahl der Studienpopulation (wie verwendete Codes oder Algorithmen zur Identifizierung von Teilnehmern) sollten detailliert aufgelistet werden. Ist dies nicht möglich, sollte dies erklärt werden. RECORD 6.2: Für alle Studien zur Validierung der Codes und Algorithmen, die für die Auswahl von Teilnehmern verwendet wurden, sollten Referenzen angegeben werden. Wurde eine Validierung für diese Studie durchgeführt und nicht anderweitig veröffentlicht, sollten die Methoden und Ergebnisse detailliert dargestellt werden. RECORD 6.3: Wurden in der Studie Datenbanken verknüpft, sollte zur Darstellung des Verknüpfungsprozesses die Verwendung eines Flussdiagramms oder einer anderen grafischen Darstellung in Betracht gezogen werden. Dies sollte auch die Anzahl von Personen mit verknüpften Daten in den einzelnen Abschnitten enthalten.	12

Variablen	7	Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	RECORD 7.1: Eine vollständige Liste der zur Klassifizierung von Expositionen, Zielgrößen, Confoundern und Effektmodifikatoren verwendeten Codes und Algorithmen sollte wiedergegeben werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte erklärt werden warum.	15-20
Datenquellen/ Messmethoden	8	Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt		12
Bias	9	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen		14
Studiengröße	10	Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde		-
Quantitative Variablen	11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum		20
Statistische Methoden	12	12 (a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde (d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls, wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde Fallkontrollstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls, wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde Querschnittsstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen (e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen		20ff
Datenzugriff und Reinigungsmethoden		Entfällt	RECORD 12.1: Die Autoren sollten beschreiben, inwieweit die Forscher Zugang zur Datenbank hatten, die für die Zusammenstellung der Studienpopulation verwendet wurde. RECORD 12.2: Die Autoren sollten Angaben zu den Methoden zur Datenbereinigung machen, die in der Studie verwendet wurden	14
Verknüpfungen		Entfällt	RECORD 12.3: Geben Sie an, ob im Rahmen der Studie eine Verknüpfung auf Personenebene, auf institutioneller Ebene oder andere Datenverknüpfungen zwischen zwei oder mehr Datenbanken durchgeführt wurden. Die Verknüpfungstechniken und Methoden zur Evaluierung der Verknüpfungsqualität sollten angegeben werden.	14
Ergebnisse				
Teilnehmer	13	(a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der	RECORD 13.1: Beschreiben Sie ausführlich die Auswahl der in die Studie aufgenommenen Personen (d.	22

		Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an (c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	h. die Auswahl der Studienpopulation) einschließlich des Filterns aufgrund von Datenqualität, Datenverfügbarkeit und Verknüpfung. Die Auswahl der eingeschlossenen Personen kann im Fließtext und/oder mit Hilfe des Studienflussdiagramms beschrieben werden.	
Deskriptive Daten	14	(a) Beschreiben Sie Charakteristika der Studienteilnehmer (z. B. demographische, klinische und soziale Merkmale) sowie Expositionen und mögliche Confounder (b) Geben Sie für jede Variable die Anzahl der Teilnehmer mit fehlenden Daten an (c) Kohortenstudie: Fassen Sie die Nachbeobachtungszeit zusammen (z. B. Mittelwert und Gesamtzeitraum)		23- 26
Ergebnisdaten („outcome data“)	15	Kohortenstudie: Berichten Sie über die Anzahl der Zielereignisse oder statistischen Maßzahlen (z. B. Mittelwert und Standardabweichung) im zeitlichen Verlauf		30- 33
Hauptergebnisse	16	(a) Geben Sie die unadjustierten Schätzwerte an und gegebenenfalls auch die Schätzwerte in denen Adjustierungen für die Confounder vorgenommen wurden sowie deren Präzision (z. B. 95%-Konfidenzintervall); machen Sie deutlich, für welche Confounder adjustiert wurde und warum diese berücksichtigt wurden (b) Wenn stetige Variablen kategorisiert wurden, geben Sie die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien an (c) Wenn relevant, erwägen Sie, für aussagekräftige Zeiträume Schätzwerte relativer Risiken auch als absolute Risiken auszudrücken		30- 33
Weitere Auswertungen	17	Berichten Sie über weitere vorgenommene Auswertungen, z. B. die Analyse von Subgruppen und Wechselwirkungen (Interaktionen) sowie Sensitivitätsanalysen		33- 40
Diskussion				
Hauptergebnisse	18	Fassen Sie die wichtigsten Ergebnisse in Hinsicht auf die Studienziele zusammen		43- 47
Einschränkungen	19	Diskutieren Sie die Einschränkungen der Studie und berücksichtigen Sie dabei die Gründe für möglichen Bias oder Impräzision. Diskutieren Sie die Richtung sowie das Ausmaß jedes möglichen Bias	RECORD 19.1: Erörtern Sie, was es bedeutet, Daten zu verwenden, die nicht zur Beantwortung spezifischer Forschungsfragen erhoben bzw. gesammelt wurden. Diskutieren Sie dabei auch Bias durch falsche Klassifizierung, Confounding durch ungemessene Faktoren, fehlende Daten und sich mit der Zeit verändernder Aufnahmekriterien, soweit diese die Studie betreffen, über die berichtet wird.	4747
Interpretation	20	Nehmen Sie eine vorsichtige übergreifende Interpretation der Resultate vor und berücksichtigen Sie dabei die Ziele und Einschränkungen der Studie, die Multiplizität der Analysen, die Ergebnisse anderer Studien und andere relevante Evidenz		43- 47

Generalisierbarkeit	21	Besprechen Sie die Generalisierbarkeit (externe Validität) der Studienergebnisse.		43
Zusätzliche Informationen				
Finanzierung	22	Geben Sie an, wie die vorliegende Studie finanziert wurde, und erläutern Sie die Rolle der Geldgeber. Machen Sie diese Angaben gegebenenfalls auch für die Originalstudie, auf welcher der vorliegende Artikel basiert		19
Zugänglichkeit des Protokolls, der Rohdaten und des Programmcodes		entfällt	RECORD 22.1: Die Autoren sollten darüber informieren, wie auf ergänzende Informationen wie Studienprotokoll, Rohdaten oder Programmcode zugegriffen werden kann.	15

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg / 26111 Oldenburg

Klinikum Oldenburg AöR
Universitätsklinik für Urologie
Herr Professor Dr. med. Alexander Winter
Rahel-Straus-Straße 10
26133 Oldenburg

per E-Mail:

- winter.alexander@klinikum-oldenburg.de

Titel: Onkologisches Outcome von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie und pelviner Sentinel-Lymphadenektomie unter Berücksichtigung der Anzahl positiver Lymphknoten im Langzeitverlauf - eine retrospektive Datenauswertung

Antragsteller: Prof. Dr. Alexander Winter

Unser Zeichen: **2022-166** (bitte stets angeben)

Beratung gem. §15 BO ÄKN

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Winter,

Ihr Antrag vom 17.11.2022, eingegangen am 22.11.2022, hat mir als stellvertretende Vorsitzende der medizinischen Ethikkommission zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegen.

Nach § 4 Absatz VI unserer Verfahrensregelung ist der Vorsitzende im Einzelfall ermächtigt, zur Beschleunigung und Vereinfachung des Verfahrens allein oder im Einvernehmen mit einem Mitglied oder mehreren unter Einbeziehung der Geschäftsstelle zu entscheiden.

Die medizinische Ethikkommission hat keine Bedenken gegen die Durchführung der o. g. Studie.

Hinweis:

- Bitte involvieren Sie die Stabstelle für Datenschutz- und Informationssicherheitsmanagement (dsm@uni-oldenburg.de).



**Fakultät VI - Medizin
und Gesundheits-
wissenschaften**

Medizinische Ethikkommission
- Geschäftsstelle -

TELEFONDURCHWAHL
+49 (0)441 798 3109

FAX
+49 (0)441 798 4745

E-MAIL
med.ethikkommission@uni-oldenburg.de

VORSITZENDER
Prof. Dr. med. Frank Griesinger

JURISTIN
Ass. jur. Carola Alvarez Castillo

OLDENBURG, 02.12.2022

POSTANSCHRIFT
D-26111 Oldenburg

PAKETANSCHRIFT
Ammerländer Heerstraße 114-118
D-26129 Oldenburg

STANDORT
Campus Haarentor
Gebäude V03, 3. OG, Flügel B
Raum B309 / B310
Ammerländer Heerstraße 138
26129 Oldenburg

BANKVERBINDUNG
Landessparkasse zu Oldenburg
IBAN DE46 2805 0100 0001 9881 12
BIC SLZODE22

STEUERNUMMER
6422008701

www.uol.de

Bitte beachten Sie noch folgende Punkte:

- Die Ethikkommission erwartet, dass ihr ohne Aufforderung ein Abschlussbericht mit dem beigelegten **Formular B** übermittelt wird.
- Unabhängig davon ist die Ethikkommission unaufgefordert und zeitnah über alle Änderungen am Prüfplan, sowie den in diesem Antrag vorgelegten Dokumenten unaufgefordert und unverzüglich zu unterrichten. Ihr sind unaufgefordert alle schweren unerwünschten Ereignisse mitzuteilen, soweit sie im Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission aufgetreten sind.
- Die ethische medizinische und juristische Verantwortung des Studienleiters und des an der Studie beteiligten medizinischen und wissenschaftlichen Personal bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der medizinischen Ethikkommission durch diese Stellungnahme unberührt.
- Die Ethikkommission kann dieses Votum jederzeit zurückziehen oder ändern. Dies wird dem Antragsteller mitgeteilt.
- Bitte machen Sie dieses Votum und die der Begutachtung zugrundeliegenden Dokumente allen beteiligten Ärztinnen und Ärzten und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zugänglich.

An der Beratung und Beschlussfassung haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

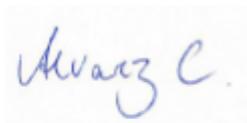
Wir bitten um Mitteilung der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte im Zuständigkeitsbereich der Universität Oldenburg, sobald diese bekannt sind bzw. sofern im Verlauf weitere Ärztinnen und Ärzte hinzukommen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Stellungnahme der medizinischen Ethikkommission und die studienrelevante Korrespondenz an alle teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte weiterzuleiten ist.

Bitte informieren Sie die Ethikkommission unter Nutzung des beigelegten Formulars A über den Beginn der Rekrutierung an Ihrem Studienzentrum.

Wir wünschen Ihnen bei der Durchführung Ihrer Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen



C. Alvarez Castillo
stellvertretende Vorsitzende der medizinischen Ethikkommission

Eingereichte Unterlagen:

- 02.12.2022 - Bewertung DSB Klinikum Oldenburg
- 22.11.2022 - Formular Beteiligte Institutionen
- 22.11.2022 - Formular Erklärung Interessenskonflikte (Engels, Jansen, Mähr, Michalik, Nemitz, Winter)
- 22.11.2022 - Formular Kostenübernahmeerklärung
- 22.11.2022 - Formular Zustimmung Klinikdirektion
- 17.11.2022 - Anschreiben
- 17.11.2022 - Formular Antrag auf Beratung nach § 15 BO ÄKN
- 17.11.2022 - Studienprotokoll
- 15.11.2022 - CV Engels
- 15.11.2022 - CV Michalik
- 15.11.2022 - CV Nemitz
- 14.11.2022 - CV Winter
- 11.11.2022 - CV Mähr
- CV Jansen
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung