

# **Technische Universität München**

**Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
(Direktor der Klinik: Univ.- Prof. Dr. J. E. Gschwend)**

## **Prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus unter besonderer Berücksichtigung der Familienanamnese und klinisch- pathologischer Faktoren bei Patienten nach radikaler Prostatektomie mit und ohne adjuvanter Therapie**

**Otto Stefan Richter**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. K. Herkommer
2. Univ.- Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 21.06.2010 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2010 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2. Material und Methodik</b>	<b>18</b>
2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“	18
2.2 Studiendesign	18
2.3 Nachsorge	19
2.4 Das Studienkollektiv	20
2.5 Klinische Daten	20
2.5.1 Parameter bei Diagnose	20
2.5.1.1 Patientenalter bei Diagnose	20
2.5.1.2 Familienanamnese	20
2.5.1.3 Prostataspezifisches Antigen	21
2.5.2 Parameter bei Prostatovesikulektomie	22
2.5.2.1 TNM-Klassifikation	22
2.5.2.2 Lymphknotenstatus	24
2.5.2.3 Tumordifferenzierung	24
2.5.2.3.1 WHO-Grading	24
2.5.2.3.2 Gleason-Score	24
2.5.2.4 Adjuvante Therapie	25
2.6 Datenerfassung und Bearbeitung	26
2.7 Statistik	26
2.8 Datenschutzerklärung	27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1 Deskriptive Analyse der Patienten mit Prostatakarzinom	28
3.1.1 Alter bei Diagnose	28
3.1.2 PSA-Wert bei Diagnose	29
3.2 Statistische Auswertung der klinischen Parameter	30
3.2.1 Das Patientenalter	30
3.2.2 Die Familienanamnese	30

3.2.3 PSA-Wert bei Diagnose	31
3.2.4 Das Tumorstadium	32
3.2.5 Grad der Tumordifferenzierung	32
3.2.5.1 Grading	32
3.2.5.2 Gleason-Score	33
3.3 Progressfreies Überleben	34
3.3.1 Prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus	36
3.3.2 Prognostische Bedeutung des Tumorstadiums	37
3.3.3 Prognostische Bedeutung der Familienanamnese	38
3.3.4 Prognostische Bedeutung der adjuvanten Therapieart	39
3.3.5 Prognostische Bedeutung des Gleason-Scores	40
<b>4. Diskussion</b>	<b>41</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>81</b>

## **Abkürzungsverzeichnis:**

AHT	antihormonelle Therapie
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CSS	cancer specific survival
CT	Computertomographie
DRU	digitale rektale Untersuchung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
PCa	Prostatakarzinom
PLND	pelvine Lymphknotendisektion
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPX	radikale Prostatovesikulektomie
rt-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
TRUS	Transrektaler Ultraschall

## 1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt inzwischen die häufigste maligne Krebserkrankung des Mannes dar, noch vor dem Kolonkarzinom. Durch die demographische Bevölkerungsentwicklung in Deutschland der letzten Jahrzehnte und der sich daraus ergebenden Anhebung des Altersdurchschnitts kam es zu einer Steigerung der Inzidenz des klinisch manifesten Prostatakarzinoms. Nach Angaben des Robert Koch Instituts werden in Deutschland derzeit jährlich über 60.000 bösartige Neuerkrankungen der Prostata diagnostiziert. In der Rangfolge der zum Tode führenden Krebserkrankungen findet sich das Prostatakarzinom mit 10,3% an dritter Stelle. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 70 Jahre und ist damit fünf Jahre höher als das mittlere Erkrankungsalter aller anderen Krebsarten. Vor dem 45. Lebensjahr wird das PCA nur in 0,01% der Fälle diagnostiziert [8].

Im weltweiten Vergleich der Neuerkrankungen liegt Deutschland in der oberen Hälfte. Die höchsten Raten finden sich in den USA und Schweden gefolgt von der Schweiz. Südeuropäische Länder wie Griechenland, Spanien und Italien zeigen die niedrigsten Neuerkrankungsraten in Europa. Weltweit zeigt Asien die traditionell geringsten Inzidenzen für das Prostatakarzinom [8].

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms steht derzeit im Fokus zahlreicher Forschungsprojekte. Es gibt Hinweise, dass Risikofaktoren wie das Alter, eine fett- und kalorienreiche Ernährung, die ethnische Herkunft und eine genetische Disposition [27] die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigern.

Das Risiko an einem PCa zu erkranken, nimmt mit steigendem Lebensalter des Mannes kontinuierlich zu.

Autopsiestudien wiesen ebenfalls nach, dass mehr als 75% der Männer über 85 Jahre ein latentes PCa hatten, sprich ein unentdecktes, asymptomatisches Karzinom ohne Einfluss auf die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen. Bei Männern in ihren 50ern war dies in 50% der Fall [102].

Nach Studien von Bravo [15], Heshmat [58] und Morton [88] begünstigen auch der „westliche Lebensstil“ mit einer fett- und kalorienreichen Ernährung die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Besonders die gesteigerte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren und Calcium [30] sind stark mit einer Prostatakarzinomerkrankung assoziiert. Ergebnisse einer Studie von Luo et al. aus dem Jahr 2002 zeigten darüber hinaus,

dass das AMACR-Gen ( $\alpha$ -methyl-CoA Remercase) im PCa, nicht jedoch in der gesunden Prostata aufreguliert und überexprimiert ist. AMACR spielt eine Schlüsselrolle in der Oxidation von Fettsäuren und könnte ein Erklärungsmodell für den möglichen Einfluss von Milchprodukten und Fleisch als Hauptquelle von Fettsäuren für die Entstehung von Prostatakarzinomen sein [78].

Die traditionell weniger fetthaltige und hochkalorische Ernährungsweise der Asiaten ist ein Grund für die niedrigen PCa-Inzidenzraten. Whittemore et al. [120] konnten 1995 nachweisen, dass sich die Inzidenzraten von Asiaten, die in die USA emigrierten und dort 25 Jahre lebten, an das Erkrankungsrisiko der US-Bevölkerung annäherten. Dieser Anstieg der Inzidenz erfolgte laut Ries et al. allerdings nur zu 50% an die Rate von weißen Amerikanern und zu 25% an die der afroamerikanischen Bürger [99], die trotz derselben Lebensbedingungen, ein höheres Risiko haben, an einem PCa zu erkranken. Diese Tatsachen sprechen gegen rein ethnische Zusammenhänge und deuten auf einen bedeutenden Einfluss der Ernährung hinsichtlich der Entstehung eines Prostatakarzinoms hin.

Hinweis auf eine genetische bedingte Ursache liefert das gehäufte Auftreten von Prostatakarzinomen innerhalb bestimmter Familien. Bereits 1956 berichtete Morganti [87] über „familiäre Häufungen“, die seither in weiteren Fall-Kontrollstudien bestätigt wurden. Die familiäre Disposition ist einer der größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCa [27] [20] [113]. So steigt mit der Anzahl an erkrankten Verwandten auch das eigene Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Bei einem erkrankten Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder) besteht ein 2,2 faches Risiko für ein PCa, während das Risiko bei drei erstgradig erkrankten Verwandten schon auf das 10,9 fache ansteigt [25]. Es ist nicht nur die Anzahl der erkrankten Verwandten entscheidend, sondern auch welchen Verwandtschaftsgrad sie aufweisen. Bei erkrankten Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder) besteht ein höheres Risiko als bei erkrankten Verwandten zweiten Grades (Großvater oder Onkel). Ausserdem beschreiben einige Arbeiten einen Zusammenhang zwischen einem frühen Erkrankungsalter und einer genetischen Disposition. PCa-Patienten mit familiärer Disposition erkranken in der Regel früher als sporadische Patienten [57].

In den meisten Fällen tritt das Prostatakarzinom sporadisch auf, jedoch weisen ca. 19% der in Deutschland betroffenen Patienten mindestens einen weiteren an einem PCa erkrankten erstgradigen Familienangehörigen auf. Diese Fälle können rein zufällig sein, es kann jedoch auch eine genetische Ursache (Heredität) vorliegen. Ob

ein Prostatakarzinom hereditär oder familiär vorliegt, kann momentan klinisch oder histologisch nicht unterschieden werden. Die von Carter 1993 formulierten Kriterien verhärteten den Verdacht auf ein hereditäres Krankheitsbild: Das PCa muss demnach in einer Familie mindestens bei drei Angehörigen ersten Grades oder in drei aufeinander folgenden Generationen aufgetreten sein oder das Erkrankungsalter muss bei zwei Brüdern bei  $< 55$  Jahren liegen [26]. Der Vererbungsmodus des PCa und die Identifizierung von Genen, die zu einer Krankheit prädisponieren (Suszeptibilitätsgene) sind derzeit Inhalt zahlreicher Forschungsprojekte.

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms sollte wie bei jeder anderen malignen Tumorerkrankung in einem möglichst frühen Stadium gestellt werden. Sie erfolgt beim PCa durch den PSA-Wert, die digitale rektale Untersuchung (DRU), den transrektalen Ultraschall (TRUS) sowie die Prostatabiopsie. Diese Untersuchungen werden zur Früherkennung eingesetzt, da ein lokal begrenztes, potentiell kuratives Frühstadium beim PCa durch das Fehlen jeglicher klinischer Symptome charakterisiert ist. Miktionsbeschwerden treten erst in fortgeschrittenen Stadien auf und gleichen der Klinik einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), Knochenschmerzen sind gar Ausdruck einer bereits hämatogenen Metastasierung. Bei suspektem Tastbefund und PSA-Werten unter  $4 \text{ ng/ml}$  wird in 27% der Fälle ein Karzinom diagnostiziert. Ist der DRU-Befund positiv und der PSA-Wert  $> 4 \text{ ng/ml}$ , so steigt die Detektionsrate auf über 40%. Bei alleiniger PSA-Erhöhung und negativer Palpation wird zu 36% ein Karzinom gefunden. Anfang der 90er Jahre stieg mit der Einführung des PSA-Wertes die Inzidenz des Prostatakarzinoms. Dies wurde mit der häufigeren Diagnose von subklinischen Karzinomen der Prostata durch die PSA-Bestimmung in Verbindung gebracht [46]. Obwohl diese Maßnahmen eine Verschiebung der Tumorstadien beim Diagnosezeitpunkt hin zu organbegrenzten Tumoren bewirkten [93] [29] [42] und dies einen therapeutischen Vorteil darstellt, wird die Etablierung von Screening-Untersuchungen weiterhin kontrovers diskutiert.

Diese Diskussion findet ihre Ursache u. a. in dem unbestimmten Anteil an überdiagnostizierten Patienten durch flächendeckende Früherkennungsmaßnahmen sowie dem daraus resultierenden unklaren Risiko-/Nutzen-Gleichgewicht für den Patienten [11]. Zahlreiche Studien haben eine Senkung der PCa-Mortalitätsrate mit dem PSA-Screening und den verbesserten Therapiemöglichkeiten bei einem Prostatakarzinom in Verbindung gebracht. Insgesamt zeigte sich in vielen Ländern eine Abnahme der PCa-Mortalität [103]. So sank sie beispielsweise in den USA, wo

das PSA-Screening allgemein üblich ist [53], nicht jedoch in Australien mit ebenfalls starker Verbreitung der PSA-Testung [106]. In Großbritannien hingegen sanken die Mortalitätsraten ohne ein flächendeckendes PSA-Screening [90]. Unter anderem läuft seit 1993 die prospektive Screening-Studie der Arbeitsgruppe Horninger et al. [60], in der allen Männern (mit oder ohne familiärem Risiko) des österreichischen Bundeslandes Tirol eine jährliche PSA-Testung ermöglicht wurde (ca. 10% der gesamten männlichen Bevölkerung). Bei einem erhöhten PSA-Wert erhielten die Teilnehmer weitere Untersuchungen mittels DRU, TRUS und Biopsie. Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Abnahme der Sterblichkeit in Tirol im Gegensatz zum restlichen Österreich.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es bis jetzt kein Prostatakarzinom-Screening. Die gesetzlichen Krankenkassen sehen bei der PCa-Vorsorge ab dem 45. Lebensjahr nur die digitorektale Untersuchung vor. Trotzdem empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie die Prostatakarzinom-Vorsorge mittels PSA-Bestimmung und DRU. Den Männern steht der PSA-Test als so genannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) zur Verfügung und muss von ihnen selbst getragen werden.

In der Therapie des Prostatakarzinoms werden in Deutschland hauptsächlich die operative Entfernung der Prostata (radikale Prostatovesikulektomie, RPX), die Radiatio (extern oder interstitiell als Brachytherapie) und der Androgenentzug eingesetzt. Die radikale Prostatovesikulektomie ist indiziert bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und stellt in der Altersgruppe  $\leq 75$  Jahre die mit einer Mortalität von nur 0,3% in Deutschland häufigste Standardtherapie dar [114]. Als die für den Patienten bedeutendsten Komplikationen dieses Verfahrens gilt neben Blutverlust  $> 1l$  in 30-40% der Fälle und einer Verletzung des Rektums (ca. 9%) die langfristige Harninkontinenz 2. - 3. Grades (7,7%) und die Impotenz [89]. Eine nervschonende Operationstechnik mit Potenserhalt wird nur in einem frühen Tumorstadium überhaupt in Erwägung gezogen. Huland hat 2001 drei Kriterien für die Entscheidung zugunsten eines „Nervsparings“ aufgestellt: Bei Tumornachweis in nur einem Prostatastanzylinder, Gleason-Score  $< 4$  und PSA-Wert  $< 10ng/ml$ , liegt eine fast 90%ige Wahrscheinlichkeit für ein organbegrenztet Tumorstadium vor [61].

Auch die primäre Strahlentherapie (perkutan oder interstitiell) zeigt gute kurative Erfolge mit einem rezidivfreien Überleben nach 5 Jahren von über 80%. Daten aus 9



Zentren zeigten, dass eine Gesamtdosis von mindestens 72 Gray einen optimalen Kompromiss zwischen Heilungschance und Nebenwirkungsprofil bietet [70]. Besonders in der adjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich der Hormonentzug etabliert, bei dem neben Orchiektomie vor allem GnRH-Agonisten und nichtsteroidale Antiandrogene eingesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für einen biochemischen und klinischen Progress signifikant sinkt sowie das Gesamtüberleben positiv beeinflusst wird [45].

In der Nachsorge dient der PSA-Wert als ein hervorragender Parameter für den Nachweis eines Tumorrezidivs. Erfolgt ein PSA-Anstieg nach Therapie (radikale Prostatovesikulektomie, Strahlentherapie, Hormonentzug), so ist dieser als eindeutiges Zeichen eines rezidivierenden Tumors zu sehen. Ein biochemischer Progress nach einer kurativen Therapie gilt als gesichert, wenn mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung in einer Nachsorgeuntersuchung ein PSA-Anstieg  $> 0,2$  ng/ml gemessen wird. Es ist hierbei nicht nur von Bedeutung, wie hoch dieser Anstieg ist, sondern auch in welchem Zeitraum der Wert steigt (PSA-Verdopplungszeit, PSA-Velocity) [100]. Man kann somit abschätzen, ob der Anstieg aufgrund eines Lokalrezidivs oder aufgrund einer Fernmetastasierung erfolgte. Ist der PSA-Wert nach 5 Jahren noch unter der Nachweisgrenze, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Heilung ausgegangen werden. Von besonderer Bedeutung für die Therapiewahl und die Rezidivabschätzung haben sich Prognosefaktoren herausgestellt. In Kattan-Nomogrammen [64] werden mit dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium und dem Differenzierungsgrad in der Biopsie präoperative Befunde zur Vorhersage des rezidivfreien 5-Jahresüberlebens genutzt. In einer multizentrischen Validierungsstudie mit mehr als 6.000 Patienten wurde 2002 durch Graefen et al. [48] eine hohe prädiktive Genauigkeit dieses Nomogramms dokumentiert. Hull et al. konnten [62] in einer Analyse der präoperativen Parameter als prognostische Faktoren den PSA-Wert bei Diagnosestellung ( $p < 0,0001$ ), den Gleason-Score ( $p < 0,0001$ ) und das klinische Tumorstadium ( $p = 0,0071$ ) nachweisen. Der Gleason-Score ( $p = 0,0008$ ), die extrakapsuläre Ausbreitung ( $p = 0,002$ ), ein Residualtumor ( $p < 0,0001$ ), eine Samenblaseninfiltration ( $p < 0,0001$ ) und besonders Lymphknotenmetastasen ( $p < 0,0001$ ) konnten bei den histopathologischen Parametern als unabhängige Prädiktoren für einen biochemischen Progress klassifiziert werden.

Frühe Autopsiestudien aus den 1980er Jahren belegten, dass 60% [81] der Patienten mit Prostatakarzinom in der „Vor-PSA-Ära“, die sich einer RPX unterzogen, Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Bei Männern mit initial klinisch lokalisiertem Tumorstadium lag die Inzidenz bei 40% [43]. In der letzten Dekade sank die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen dank der frühen Detektion des PCa durch das PSA-Screening auf Werte zwischen 4% und 8% [33] [69] [109]. Ergebnisse von Burkhard et al. [21] und Heidenreich et al. [56] aus dem Jahr 2002 machen neben dem Ausmaß der Lymphadenektomie (Standard vs. erweitert) auch unterschiedliche Selektionskriterien der Patienten in den einzelnen Studien für diese Differenz verantwortlich. Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom sind ein für den klinischen bzw. biochemischen Progress sowie das Gesamtüberleben ungünstiger prognostischer Faktor, der die therapeutische Strategie maßgeblich beeinflusst [21]. Die optimale Behandlung dieser Patienten steht noch immer im Zentrum der wissenschaftlichen Diskussion [13] [125].

In der Vergangenheit lautete die Empfehlung bei Entdeckung von Lymphknotenmetastasen während der Prostatovesikulektomie, diese abzurechnen und palliativ mit systemischem Hormonentzug fortzufahren [95]. Mittlerweile tendiert die Expertenmeinung in der Literatur der letzten Jahre dazu, eine RPX trotz positivem Lymphknotenstatus zu empfehlen. Einige neuere Ergebnisse aus retrospektiven Studien von Daneshmand et al. von 2004 zeigen progressfreie Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren von 80% und 65% [38]. Diese exzellenten Daten über das Langzeit-Überleben, die in etwa denen von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen entsprechen, konnten 2007 von Boorjian und Mitarbeiter bestätigt werden [13]. Im Gegensatz dazu stehen die 2004 von Palapattu et al. [92] ermittelten 5- bzw. 7-Jahre progressfreien Überlebensraten von 26,5% bzw. 10,9%. In einer größeren Studie des Johns Hopkins Hospitals aus dem Jahr 2001 wurden von Han et al. mit 26% nach 5 Jahren bzw. 10% nach 10 Jahren noch geringere Gesamtüberlebensraten gefunden [52].

Weitere Therapieoptionen beinhalten die RPX mit adjuvanter antihormoneller Therapie, alleinigen Hormonentzug und „Wait and See“-Therapie bis zum klinischen Tumorprogress [49, 125]. Zwergel et al. [126] konnten 2004 den positiven Einfluss der Kombination von RPX und Hormonablation auf das progressfreie Follow-up nachweisen. So waren nach 5 Jahren 77% aller Patienten unter der PSA-Nachweisgrenze, nach 10 Jahren immerhin 53%.

Die Frage, ob die antihormonelle Therapie sofort nach RPX (innerhalb von 120 Tagen) oder verzögert (nach PSA-Progress) bessere Ergebnisse für das Langzeit-Follow-up liefert, war Thema zahlreicher Forschungsarbeiten. Besonders die Studien von Messing aus dem Jahr 1999 untermauern die Bedeutung der sofortigen Hormonablation nach RPX für ein signifikant besseres Gesamt-, krankheitsspezifisches und progressionsfreies Überleben bei Patienten mit positiven Lymphknoten. In der prospektiven Studie, deren Ergebnisse durch weitere Langzeitdaten bestätigt wurden, wurde ein Kollektiv von 98 Patienten mit Lymphknotenbefall 12 Wochen nach RPX in einen Arm mit sofortiger Androgendeprivation und in einen anderen mit verzögerter Behandlung randomisiert. Im Arm mit sofortiger Therapie waren nach 7,2 Jahren 4,3% der Patienten am Prostatakarzinom verstorben, 18,5% erlitten einen Tumorprogress. Im zweiten Arm waren 31% am Karzinom verstorben und sogar 75% waren progredient [83, 84]. Schroeder et al. konnten hingegen keine signifikante Beeinträchtigung der Langzeit-Überlebensraten durch eine verzögerte Hormontherapie erkennen [104].

Diese Resultate konnten 2009 von Wong et al. in ihrer Arbeit bestätigt werden, nachdem sie keinen Unterschied im PCa-spezifischen Überleben bei Patienten mit adjuvanter antihormoneller Therapie (AHT) zur Vergleichsgruppe ohne AHT nachweisen konnten. Hinzu kam, dass den Patienten die Toxizität des Hormonentzugs mit seinen Komplikationen erspart werden konnte [122]. Aus diesem Grund hat 2006 die American Society of Clinical Oncology Practice Guidelines keine besondere Empfehlung für die antihormonelle Behandlung bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ausgesprochen, mit der Begründung, dass jeder potentielle Benefit im PCa-spezifischen Überleben durch den Anstieg der therapiebedingten, nicht PCa-spezifischen Mortalität nivelliert wird [76]. Das exakte Timing der Therapie wird daher weiter diskutiert.

Der Effekt der alleinigen antihormonellen Behandlung auf das Überleben von Patienten mit positivem Lymphknotenstatus entspricht gemäß der Arbeit von Aus et al von 2003 [3] nach 5 Jahren mit einer Gesamtüberlebensrate von >70% denen bereits genannter Therapieformen. Unterschiede wurden erst nach 10 Jahren deutlich, als die Rate auf 45% absank. Weiterhin konnten in einer Studie der Europäischen Organisation für Krebsforschung und Behandlung Schroeder et al. [104] 2004 an 119 Patienten, die keine RPX erhielten, sondern in Gruppen mit sofortiger Hormonablation bzw. mit hormoneller Therapie zum Zeitpunkt des

klinischen Progress randomisiert wurden, zeigen, dass mit etwa je 70% in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied auftrat.

Die Daten zur Kombination von RPX und Bestrahlung sind sehr limitiert und widersprüchlich, was die Aussage über die Auswirkung der Bestrahlung nach der Operation erschwert. Gervasi et al. evaluierten 511 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus nach RPX und Strahlentherapie, die ein PCa-spezifisches Mortalitätsrisiko von 57% aufwiesen [47]. Es scheint aber so, dass bei einem kleinen Anteil der Patienten mit auf das Becken beschränkter Mikrometastasen die Bestrahlung kurativ sein kann [110].

Nach heutigem Erkenntnisstand konnte bezüglich des neoadjuvanten Hormonentzugs nach einem Follow-up von 4 Jahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PSA freien Überlebens festgestellt werden, sondern das nervschonende Verfahren bei RPX wurde erschwert [67].

In weiteren Arbeiten konnte ein Nutzen der Kombination aus RPX und pelviner Lymphknotendissektion (PLND) im Vergleich zur konservativen Behandlung des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms nachgewiesen werden [23, 32], was zu der Erkenntnis führte, dass die PLND auch eine therapeutische Maßnahme darstellt. Ihr primäres Ziel in der chirurgischen Onkologie ist es vornehmlich, detaillierte Informationen über das lokale Ausmaß des Primärtumors zu erhalten, das Risiko eines Progresses zu kalkulieren und eine adäquate Therapie zu planen. Das MRT ist laut Wang et al. [115] zwar ein unabhängiger statistisch signifikanter Detektor für Lymphknotenbefall, seine Sensitivität liegt jedoch nur bei 27%, mit einem positiven Prädiktionswert von 50%.

Da in der letzten Dekade die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen, wie bereits erwähnt, stark gesunken ist, würde der Grossteil der Patienten mit Prostatakarzinom nicht von einer Lymphadenektomie profitieren, was gegen den Routine-Einsatz dieses Verfahrens spricht.

Diese sind im offenen Verfahren mit Komplikationsraten von 4% - 50% assoziiert [75]. Während die Morbidität der PLND als niedrig angesehen wird, ist sie jedoch nicht zu vernachlässigen. Am häufigsten sind Ödeme der unteren Extremität, symptomatische Lymphozelen bzw. tiefe Venenthrombosen mit einer Inzidenz von 4,1%, 3,3% bzw. 1,6% nachweisbar. Verletzungen der äußeren Iliakalgefäße oder des Nervus obturatorius kommen in < 1% der Fälle vor. Die Mortalität der PLND, die

im Rahmen einer radikalen Prostatovesikulektomie durchgeführt wird, beträgt 1,5% [39].

Nicht alle Patienten mit Prostatakarzinom haben das gleiche Risiko für Lymphknotenmetastasen [16, 79]. Ziel zahlreicher Forschungsarbeiten war demnach, Algorithmen zur Vorhersage eines Lymphknotenbefalls zu erstellen [34, 51]. Das Risiko hängt dabei von präoperativen klinisch-pathologischen Parametern wie PSA-Wert, Gleason-Score und pT-Stadium ab.

Cagiannos, Kattan et al. haben 2003 [24] in einer großen Multicenter-Studie mit > 5000 Patienten ein präoperatives Nomogramm zur Ermittlung eines geringen Risikos für Lymphknotenmetastasen konstruiert. Bei einem Cut-Off-Wert von 3% für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von positiven Lymphknoten konnte bei 66,8% aller Patienten auf eine Lymphknotendisektion verzichtet werden. Der negative Lymphknotenstatus konnte dabei in 98,5% der Fälle korrekt prognostiziert werden. Der positive Prädiktionwert lag bei 73%. Ein Cut-Off von 1,5% schloss eine PLND in 26,6% der Fälle aus, bei Identifikation von 99,1% der Männer mit negativen und 94% mit positiven Lymphknoten. Bei Verwendung einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit als Cut-Off wurden demnach mehr Patienten mit positiven Lymphknoten erfasst, eine PLND konnte jedoch bei weniger Männern unterbleiben. Mehrere Arbeiten untermauerten diese Ergebnisse, darunter die Partin-Tabellen [94] mit einer Wahrscheinlichkeit von 0% - 3% für Lymphknotenbefall bei einem PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, Gleason-Score  $< 6$  und einem klinischen Stadium  $\leq$  pT2. Einer Validierungsanalyse von Blute und Kollegen [12] zufolge, erwiesen sich die Partin-Nomogramme in 72% der Fälle als präzise.

Sullivan et al. [108] berichteten, dass von 95 Patienten mit PSA  $\leq 10$  ng/ml, keiner positive Lymphknoten aufwies. Laut Rees und Mitarbeitern [98] kann eine PLND bei 60% aller Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom sicher unterlassen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: PSA  $\leq 5$  ng/ml oder Gleason  $\leq 5$  oder eine Kombination aus PSA  $\leq 25$  ng/ml, Gleason  $\leq 7$  und eine unauffällige DRU. Diese Daten wurden mit einer durchschnittlichen falsch negativen Prognose rate von 1,8% evaluiert.

Im Jahr 2001 erstellten D'Amico et al. [37] eine Klassifizierung von Patienten nach RPX mit geringem, intermediärem und hohem Risiko für einen PSA-Progress des Prostatakarzinoms. Dabei wurden ein klinisches Stadium  $\leq$  pT2a, Gleason  $< 6$  und ein PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml als Charakteristika für ein geringes Risiko gewertet. Es

scheint logisch, dass Patienten mit einem geringen Risiko für einen biochemischen Tumorprogress auch ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen aufweisen. Diese These wurde 2008 in der Studie von Pettus et al. [96] evaluiert und untersucht, ob Patienten aus der "low-risk"-Gruppe auf eine Lymphadenektomie verzichten können. Die Auswertung ergab, dass fast 50% aller Männer mit geringem Risiko eine PLND mit erhöhter Morbidität, Kosten- und Zeitaufwand erspart werden konnte. Das Risiko, befallene Lymphknoten nicht zu entdecken, lag nur bei 1,3%. Die Risikostratifizierung nach d'Amico erwies sich daher für die Prognose eines positiven Lymphknotenbefalls als wertvoll.

Bhatta-Dhar und Kollegen [9] verglichen 2004 die 6-Jahres-progressfreien Überlebensraten bei 336 Patienten mit geringem Risiko für Lymphknotenmetastasen. Eine Untergruppe wurde mit PLND behandelt, bei der anderen ist darauf verzichtet worden. Es konnte mit 86% zu 88% kein Unterschied in den beiden Gruppen ermittelt werden, zudem wurden mittels PLND nur bei einem Patienten (0,7%) Lymphknotenbefall festgestellt. Als Konsequenz dieser Ergebnisse empfehlen sie, bei Patienten der "low-risk"-Gruppe auf eine Lymphadenektomie zu verzichten.

Die Ergebnisse aus der CaPSURE<sup>TM</sup>-Datenbank demonstrierten einen Trend dahingehend, auf eine PLND bei Patienten mit geringem bzw. intermediärem Risiko zu verzichten. Während 1992 noch 94% dieser Patienten lymphadenektomiert wurden, waren es 2004 noch 80% [66].

Einige Arbeiten weisen jedoch auf die gängige Unterschätzung des tatsächlichen Lymphknotenbefalls hin. So können zusätzlich positive Lymphknoten durch eine minutiöse, erweiterte Lymphadenektomie mit Entfernung des lymphatischen Gewebes im Bereich der internen Iliakalgefäße entdeckt werden. Es existiert eine lineare Korrelation von Anzahl der resezierten Lymphknoten und Identifikation von Lymphknotenmetastasen [80]. Der Vergleich der einzelnen Studien wird dabei dadurch erschwert, dass das Ausmaß der Lymphadenektomie immer variiert oder die Lokalisation und Anzahl der entfernten Lymphknoten nicht weiter spezifiziert sind. Die Forschungsgruppe um Burkhard et al. [21] stellte die Verlässlichkeit der Cut-Off-Werte in Frage, die die Notwendigkeit einer Lymphknotendissektion festlegen, da sie durch eine erweiterte PLND entlang der hypogastrischen Gefäße 7% - 12% positive Lymphknoten in "low-risk"-Patienten mit PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Scores  $\leq$  7 gefunden haben.

Heidenreich et al. [56] verglichen 2002 und 2006 100 erweiterte PLND mit der Standard-Lymphknotendisektion und konnten dabei eine verbesserte Rate an erkannten Lymphknotenmetastasen von 26% im Vergleich zu 12% erheben. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten als unabhängiger Prognosemarker für Lymphknotenbefall konnte von Briganti et al. an einer Untersuchung von 781 PLND untermauert werden [18]. 2006 fanden Weckermann und Mitarbeiter [117, 118] durch den Einsatz einer erweiterten Lymphadenektomie bei Patienten mit günstigen präoperativen Risikofaktoren 19,6% positive Lymphknoten, davon 63,3% ausserhalb des Gebietes des Standard-Verfahrens. Die Rate an entdeckten positiven Lymphknoten war höher, als in den Tabellen prognostiziert.

Bader et al. [5] empfehlen sogar ausdrücklich die erweiterte PLND als akkurates Staging, wobei nach Autopsiestudien von Weingärtner et al. mindestens 20 Lymphknoten entfernt werden sollten [119]. Sie fanden so bei einer Patientenauswahl mit präoperativ als niedrig eingeschätztem Risiko 25% positive Lymphknoten. Weiterhin stellten sie fest, dass die Zahl der resezierten Lymphknoten den Tumorprogress und die Überlebensraten nach RPX positiv beeinflusst, was möglicherweise auf die Eliminierung von Mikrometastasen zurückzuführen ist.

Nach heutigem Erkenntnisstand ist jedoch noch in keiner Studie die Inzidenz von Mikrometastasen in einem Patientenkollektiv mit geringem Risiko für positive Lymphknoten evaluiert worden.

Eine Arbeit von Allaf et. [2] kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer hohen Lymphknoten-Dichte (Quotient aus befallenen Lymphknoten und Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten), die mittels erweiterter PLND detektiert wurde, mit 43% eine signifikant bessere 5-Jahre-progressfreie Überlebensrate aufwiesen als beim Standardverfahren mit 10%. Auch kürzlich veröffentlichte Arbeiten von Joslyn und Miyake zeigen zunehmend, dass eine erweiterte PLND zu verbesserten Überlebensraten sowohl bei Patienten mit als auch ohne positivem Lymphknotenstatus beitragen kann [63, 85].

Trotz dieser Fakten herrscht kein Konsens über das Ausmaß, die Indikation oder den potentiellen Nutzen der Lymphadenektomie [117]. Für viele Urologen spricht eine höhere Komplikationsrate gegen die erweiterte Variante. Einverständnis besteht aber mittlerweile in der Notwendigkeit einer erweiterten PLND bei Patienten mit einem hohen Risiko für Lymphknotenpositivität und in einem geringen Benefit für die Überlebensraten bei Patienten aus der "low-risk"-Gruppe. Gemäß der Leitlinien der

EAU ( European Association of Urology) aus dem Jahr 2008 ist eine erweiterte PLND bei Patienten mit intermediärem/hohem Risiko für Lymphknotenbefall (PSA: 10-20 ng/ml, Stadium  $\geq$  pT2a und Gleason  $\geq$  7) indiziert [55].

Patienten mit positivem Lymphknotenstatus sind keine homogene Gruppe mit dem gleichen Risiko für Tumorprogress und PCa- spezifische Mortalität [17].

Daneshmand und Mitarbeiter fanden 2004 die Anzahl der positiven Lymphknoten als unabhängigen Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben [38]. Bei Patienten mit 1 oder 2 Lymphknotenmetastasen betrug das 10-Jahres-progressfreie Intervall 73% bzw. 70%, bei Männern mit  $>$  5% befallenen Lymphknoten nur noch 49%. Schumacher und Kollegen haben 2008 eine PSA-progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren von nur 4,9% bei  $\geq$  3 befallenen Lymphknoten im Vergleich zu 24,7% mit nur einer Lymphknotenmetastase ermittelt [105].

Unterstützt wurde dies durch histopathologische Untersuchungen an positiven Lymphknoten von Boormans und Kollegen [14], die über eine Verdopplung des Risikos berichten, an einem Prostatakarzinom zu versterben, bei  $>$  2 befallenen Lymphknoten im Vergleich zu nur einer Metastase. Weiterhin konnten ein Gleason-Score  $>$  7 und der Durchmesser der größten Metastase  $>$  10 mm mit einem 4-fach erhöhten Risiko für die PCa-spezifische Mortalität als ungünstige Prognosemarker nachgewiesen werden [41].

Hofer et al. [59] evaluierten 201 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus nach RPX, PLND und sofortiger Hormonablation und kamen auch zu dem Ergebnis, dass höhere Gleason-Muster (4+5) in den Lymphknotenmetastasen mit einem höheren Risiko für den PSA-Progress assoziiert sind. Obwohl der Gleason-Score ursprünglich für das Grading des Primärtumors konzipiert wurde, hat er mittlerweile Eingang in die Klassifizierung der Metastasen gefunden [31].

Kroepfl et al. [68] erkannten ebenfalls den Einfluss der Anzahl an befallenen Lymphknoten auf die PSA-progressfreien, nicht jedoch auf die PCa-spezifischen Überlebensraten. Im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien konnte hier keine Auswirkung des präoperativen Gleason-Scores auf das Outcome gefunden werden.



## 1.1 Fragestellung

Obwohl die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom in den letzten Jahren durch ein verbessertes Krankheitsbewusstsein in der Bevölkerung und Screening-Maßnahmen in der „PSA-Ära“ stark zurückgegangen ist, gibt es jedoch weiterhin eine bedeutende Anzahl von Patienten mit positiven Lymphknoten, die gewöhnlich eine ungünstigere Prognose aufweisen als diejenigen ohne befallene Lymphknoten. Wurde in der Vergangenheit beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen die Prostatektomie abgebrochen und palliativ mit Androgenentzug und Bestrahlung therapiert, zeigen neuere Studien hingegen viel versprechende Überlebensraten nach Prostatektomie mit bzw. ohne adjuvante Therapie. Die aktuelle Herausforderung besteht demnach darin, die optimale Behandlungsstrategie für diese Patienten zu finden.

Das Tumorstadium, der PSA-Wert bei Diagnose, die Tumordifferenzierung sowie das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie werden als Risikofaktoren für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen genannt und können die Prognose dieser Patienten beeinflussen.

Die meisten Studien wurden an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt, deren Datenerhebung oft noch in die Zeit der „Vor-PSA-Ära“ zurückreicht, mit wenig repräsentativen Ergebnissen. Daher sind nun in vorliegender Arbeit an 814 Patienten mit positiven Lymphknoten, die deutschlandweit zwischen 1999 und 2006 radikal prostatektomiert wurden, als klinisch-pathologische Daten, der PSA-Wert bei Diagnose, das Patientenalter, die Familienanamnese, das Tumorstadium, der Gleason-Score sowie die Art der adjuvanten Therapie zur Analyse herangezogen worden. Das Ziel der Studie bestand darin die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen auf das PSA progressfreie Überleben zu untersuchen und festzustellen, welche dieser Faktoren im Zusammenhang mit einem positiven Lymphknotenstatus stehen und die Langzeit-progressfreien Überlebensraten nach RPX und PLND mit und ohne adjuvanter Therapie beeinflussen.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Projekt „Familiäres Prostatakarzinom“**

An der urologischen Universitätsklinik Ulm werden seit 1994 und am Klinikum Rechts der Isar seit 2006 deutschlandweit Prostatakarzinompatienten mit der primären Zielsetzung rekrutiert, Familien mit mindestens zwei erkrankten Männern für molekulargenetische Analysen zu identifizieren und den Anteil des familiären Prostatakarzinoms in der Gesamtbevölkerung Deutschlands zu evaluieren. Insgesamt konnten so bereits über 30.000 Prostatakarzinompatienten erfasst werden.

Dieses Projekt wurde auf eine Vielzahl weiterer Fragestellungen ausgeweitet. Studien umfassen die Lebensqualität Betroffener nach entsprechender Therapie, den Wissensstand der Bevölkerung über das Prostatakarzinom sowie die Erhebung klinischer Daten von Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen in Form standardisierter Fragebögen.

### **2.2 Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit wurden klinische und histopathologische Charakteristika des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms in der deutschen Population beschrieben und mit denen von Patienten ohne Lymphknotenbefall verglichen. Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, welchen Einfluss der Lymphknotenstatus auf die Prognose und Verlauf des Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPX) hat.

Dabei wurde das progressfreie Überleben anhand folgender Parameter untersucht:

- Diagnosealter
- PSA-Wert bei Diagnose
- Gleason-Score bei RPX
- Tumorstadium bei RPX
- adjuvante Therapie (Strahlentherapie und/oder Hormonentzug)
- Familienanamnese.

Sämtliche Daten dieser Auswertung entstammen aus dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“.

### **2.3 Nachsorge (Follow-up)**

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen der rekrutierten Patienten wurden in den ersten 5 Jahren ab Diagnosestellung bzw. ab dem Zeitpunkt der Prostatovesikulektomie in mindestens 6-monatigem Abstand, ab dem 6. Jahr im jährlichen Abstand anhand eines von unserer Abteilung entworfenen standardisierten Nachsorgebogens erfragt, welcher vom behandelnden Urologen ausgefüllt wurde.

Erfragt wurde hierbei der Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA-Wert) bei der letzten Nachsorgeuntersuchung und eine evtl. durchgeführte Therapie (Radiatio/Hormonentzug).

Bei unauffälligem PSA (PSA unterhalb der Nachweisgrenze) wurde das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung als NED (No Evidence of Disease) eingestuft. Ein auffälliger Befund im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurde bei zweimaligem Erreichen eines PSA-Wertes  $> 0,2$  ng/ml und keinem Nachweis eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase als PSA-Progress bezeichnet.

Das Ergebnis der Nachsorgeuntersuchung wurde in folgende zwei Kategorien eingeteilt:

- NED
- PSA-Progress

Die Zeit zwischen RPX und Nachweis eines PSA-Progresses bzw. eines klinischen Progresses wird im Folgenden als progressfreie Überlebensrate in Jahren beschrieben. Bei einer eventuell durchgeführten adjuvanten Therapie wie Hormonentzug, Strahlentherapie oder beides in Kombination, wurde dies mit dem Zeitraum der Behandlung ebenfalls aufgenommen.

## **2.4 Das Studienkollektiv**

Das Studienkollektiv dieser Arbeit beinhaltet ausschließlich Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie, unter Ausschluss solcher mit Tumorstadium pT4, neoadjuvanter Therapien oder fehlender PSA-Daten. Es ergab sich somit ein Kollektiv von insgesamt 8138 Patienten, welches unterschieden wurde in eine Gruppe mit:

- negativem Lymphknotenstatus pN0 (n= 7324)
- lymphknoten-positiven Prostatakarzinomen pN1 (n= 814).

## **2.5 Klinische Daten**

### **2.5.1 Parameter bei Diagnose**

#### **2.5.1.1 Patientenalter bei Diagnose**

Durch das Diagnosedatum konnte nun das Alter bei Diagnose errechnet werden.

In der vorliegenden Studie wurde das Patientenalter bei Diagnose in folgende zwei Bereiche unterteilt:

- $\leq 65$  Jahre
- $> 65$  Jahre

#### **2.5.1.2 Familienanamnese**

Gemäß den Angaben der ersten orientierenden Familienanamnese bezüglich des Prostatakarzinoms auf dem Ersterhebungsbogen ergibt sich, ob ein „familiäres“ Prostatakarzinom, mit mindestens einem zusätzlich an einem PCa erkrankten Familienangehörigen, oder ein „sporadisches“ Prostatakarzinom, ohne ein zusätzlich betroffenes Familienmitglied, vorliegt.

- sporadisch
- familiär

### 2.5.1.3 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine serinspezifische Protease von 30 000 Dalton Größe, das ausschließlich von Epithelzellen der Prostata gebildet wird und sich in hohen Konzentrationen im Seminalplasma findet (bis zu 3mg/ml). Es liegt in freier (fPSA) und gebundener Form (komplexiert an  $\alpha_1$ -Chymotrypsin und Makroglobulin) vor und seine Aufgabe besteht in der Verflüssigung des Samens bei der Ejakulation. Geringe Mengen an PSA, dessen Expression unter Kontrolle von Androgenen steht, gelangen über die in der Prostata gelegenen Blutgefäße in den allgemeinen Blutkreislauf. Der Nachweis erfolgt aus Blutserum mittels Radio- oder Enzymimmunoassay.

PSA ist der empfindlichste Marker in der Diagnostik und in der Nachsorge des Prostatakarzinoms. Der Tatsache geschuldet, dass bisher noch keine internationalen Standards in den verschiedenen Testsystemen existieren, gestaltet sich die Formulierung eines Grenzwertes zur optimalen Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen der Prostata schwierig.

Eine erhöhte Serumkonzentration findet sich auch bei Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung oder einer Prostataentzündung. Des Weiteren können körperliche Anstrengung, Geschlechtsverkehr, sowie Druck auf die Prostata etwa beim Fahrradfahren oder der digitorektalen Untersuchung selbst das Ergebnis verfälschen und sollten vor der Blutentnahme vermieden werden.

Bei den meisten Testsystemen hat sich ein Wert von 4ng/ml etabliert, wobei Werte darunter ein Prostatakarzinom nicht ausschließen. Allerdings steigt der Normalwert des PSA mit zunehmendem Alter an, was zur Einführung altersspezifischer Obergrenzen führte.

In vorliegender Studie wurden die PSA-Werte bei Diagnose in folgende Bereiche eingeteilt:

- unauffälliger PSA-Wert:  $\leq 4$  ng/ml
- verdächtiger PSA-Wert:  $> 4 - \leq 10$  ng/ml
- hochverdächtiger PSA-Wert:  $> 10$  ng/ml

Grundlage für diese Einteilung war die Studie von Cooner et al. aus dem Jahr 1990, die belegte, dass der positive prädiktive Wert an einem PCa zu erkranken bei PSA-Werten zwischen  $> 4,0$  und  $\leq 10,0$  ng/ml bei 25% – 35% und bei Werten  $> 10,0$  ng/ml bei 50% – 80% liegt. In der weiteren Auswertung der bei Vorsorge bestimmten PSA-Werte, wurden die verdächtigen PSA-Werte (zwischen  $> 4,0$  ng/ml und  $\leq 10,0$  ng/ml) und die hochverdächtigen PSA-Werte ( $> 10,0$  ng/ml), einheitlich als „suspekter“ PSA-Wert eingeteilt.

## **2.5.2 Parameter bei Prostatovesikulektomie**

### **2.5.2.1 TNM- Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase)**

Das TNM- System (Tumorklassifizierung) beschreibt die Ausdehnung eines Tumors. Neben der wissenschaftlichen Forschung dient es der Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung, um jedem Patienten individuell die bestmögliche Therapie zu ermöglichen. Nach der *UICC 2002* (Union International Contre Cancer), der aktuellen TNM- Klassifikation wird das Prostatakarzinom seiner Tumorausbreitung entsprechend eingeteilt. Hierbei werden Größe, sowie örtliche Ausdehnung des Prostatumors (**T**), Lymphknotenbefall (**N**) und Metastasen (**M**) berücksichtigt. Kann ein Primärtumor nicht beurteilt werden, spricht man von einem Tx Stadium. Bei einem T0 Stadium gibt es keinen Hinweis auf einen Primärtumor. Ein inzidentelles Prostatakarzinom, ein klinisch unauffälliger Tumor der weder mit bildgebenden Verfahren zu erkennen noch klinisch zu tasten ist, wird wie folgt unterteilt:

#### T1 Inzidentelles PCa

- T1a Tumor als zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes nachweisbar
- T1b Tumor als zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes nachweisbar
- T1c Tumor durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen diagnostiziert, jedoch nicht palpabel (durchgeführt aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes, bzw. eines suspekten PSA-Verlaufs)

## T2 organbegrenztes PCa

- T2a Tumor befällt eine Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
- T2c Tumor befällt beide Lappen

In diesem Tumorstadium ist die digitorektale Untersuchung suspekt und es kann eine Erhöhung des PSA-Wertes vorliegen.

Bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom spricht man von einer extrakapsulären Ausbreitung.

## T3 lokal fortgeschrittenes PCa

- T3a einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b Tumor infiltriert die Samenblase(n)

Ist der Tumor fixiert oder infiltriert andere umgebende Strukturen wie zum Beispiel den Blasen Hals, den Sphinkter externus, das Rektum und/oder den Levatormuskel und/oder die Beckenwand handelt es sich um ein T4 Stadium.

- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert umgebende Strukturen (Blasen Hals, Rektum, Sphinkter externus, Levatormuskel und/oder Beckenwand)

Metastasen in regionären Lymphknoten, darunter versteht man die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes, können nur nach einer regionären Lymphadenektomie beurteilt werden:

N regionärer Lymphknotenbefall

- Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

Das M-Stadium beschreibt das Vorliegen von Fernmetastasen:

- Mx Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden
- M1a Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
- M1b Knochenmetastase(n)
- M1c Metastasen in anderer Lokalisation

Zur Beurteilung des histopathologischen Tumorstadiums (pT) bzw. der Lymphknotenmetastasen (pN) wurden nur die Befunde von Prostatakarzinompatienten nach operativer Therapie ausgewertet, um valide Daten für die Ergebnisse zu erhalten. Klinische Tumorstadien gingen nicht in die Auswertung mit ein. Es erfolgte eine Unterteilung in:

- $\leq$  pT2
- $\geq$  pT3

### **2.5.2.2 Lymphknotenstatus**

Der Lymphknotenstatus wurde mittels einer pelvinen Lymphknoten Dissektion (PLND) ermittelt und wie folgt differenziert:

- pN0 = kein Lymphknoten befallen
- pN1 =  $\geq$  1 Lymphknoten befallen

### **2.5.2.3 Tumordifferenzierung**

#### **2.5.2.3.1 WHO-Grading**

Unter Grading (G) versteht man die Beschreibung des Malignitätgrads eines Tumors bezüglich seiner Aggressivität und seiner Wachstumsgeschwindigkeit. Eine von *Mostofi 1975* getroffene Einteilung in drei Grade erfolgt nach histopathologischer



Untersuchung von Gewebeproben unter Berücksichtigung der Differenzierung und der Kernanaplasie:

- GI gut differenziert, geringe Anaplasie
- GII mittelmäßig differenziert, mittelgradige Anaplasie
- GIII schwach differenziert/undifferenziert, starke Anaplasie

#### **2.5.2.3.2 Gleason-Score**

Mit Hilfe des Gleason-Scores (nach *Dr. Donald Gleason 1974*) lässt sich die Aggressivität bzw. Wachstumstendenz eines Prostatakarzinoms in Zahlen ausdrücken. Ein ansteigender Punktwert gibt den Grad des Verlustes des normalen Zellaufbaus, die zunehmende Abweichung von der ursprünglichen drüsigen Struktur bzw. die progrediente Entdifferenzierung der Prostatazellen an und besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt an, welche Differenzierung in der Probe am häufigsten gefunden wurde, der zweite Summand entsprechend die zweithäufigste Differenzierung. Je Summand werden 1-5 Punkte vergeben. Die Aggressivität korreliert mit der Höhe des Scores beider Summanden. Der Gleason-Score ist mittlerweile das überwiegend benutzte Grading-System in Deutschland. Die pathomorphologische Beurteilung erfolgt jedoch häufig sowohl nach dem WHO- als auch dem Gleason-Grading.

Wurde der Gleason-Score bestimmt, gingen diese Werte mit folgender Unterteilung in unsere Auswertung mit ein:

- $\leq 6$
- 7
- $\geq 8$

#### **2.5.2.4 Adjuvante Therapie**

Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, die nach RPX eine postoperative Behandlung in Form einer Bestrahlung (Radiatio) oder einer antiandrogenen Therapie (Hormonentzug) erhielten. Die Strahlentherapie wird nach dreidimensionaler Planung als Mehrfeldbestrahlung mit einer Gesamtdosis zwischen 62 Gray und 72 Gray durchgeführt, wobei üblicherweise Einzeldosen von 1,8 - 2,0 Gray pro Tag verabreicht werden.

Der Hormonentzug kann durch eine bilaterale subkapsuläre oder radikale Orchiektomie erfolgen, sowie durch Gabe von GnRH Agonisten oder von steroidal- bzw. nichtsteroidal-antiandrogenen. Er wurde innerhalb von 120 Tagen nach RPX durchgeführt, wobei die Indikation postoperativ dem jeweiligen Operateur individuell oblag.

- Radiatio
- Hormonentzug

#### **2.6 Datenerfassung und Bearbeitung**

Die gesammelten Daten der Patienten wurden alle in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank erfasst, die speziell für das Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ entworfen wurde. Bei fehlenden Daten, sprich unvollständigen Fragebögen, wurde dies vermerkt. Diese Ergebnisse gingen nicht in unsere Auswertungen ein.

#### **2.7 Statistik**

In der deskriptiv statistischen Auswertung wurden für qualitative Merkmale berechnet:

- absolute Häufigkeiten (Anzahl n)
- relative Häufigkeiten (%)

Für quantitative Merkmale wurden ermittelt:

- Mittelwert
- Standardabweichung
- Median,
- Minimum und Maximum
- Range

Es wurden PSA progressfreie Überlebensraten bestimmt nach:

- 5 Jahren
- 10 Jahren

Die statistische Bewertung schloss ebenfalls die eindimensionale Regressionsanalyse ein, um die Verteilung der klinischen Befunde in den verschiedenen Gruppen auszuwerten. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Überprüfung der Unterschiede in den Patientenzahlen eingesetzt.

Die progressfreien Überlebensraten wurden nach Kaplan und Meier berechnet und mit dem Log-Rank-Test wurde die progressfreie Überlebenszeit in den einzelnen Patientengruppen miteinander verglichen. Der P-Wert  $p < 0,001$  wurde für signifikant erachtet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Auswertungssoftware SAS Version 9.1 (SAS, Cary, USA).

## **2.8 Datenschutzerklärung**

Die Studienteilnehmer wurden über die ärztliche Schweigepflicht aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zu einer EDV-technischen Erfassung ihrer Daten. Alle Vorgaben der Ethikkommission und Richtlinien des Datenschutzes wurden erfüllt.

### **3. Ergebnisse**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es u. a., die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus auf das progressfreie Überleben von Patienten nach radikaler Prostatektomie zu ermitteln. Hierzu wurde das Studienkollektiv in zwei Untergruppen unterteilt, Patienten ohne Lymphknotenbefall pN0 sowie Patienten mit Lymphknotenbefall pN1. Weiterhin wurden klinisch-pathologische Faktoren auf ihren Zusammenhang mit dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen und die Patientenprognose statistisch untersucht.

#### **3.1 Deskriptive Analyse der Patienten mit Prostatakarzinom**

Es wurden 8138 Patienten, die sich bis 2006 deutschlandweit einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen, in die Studie aufgenommen. Davon zeigten 10,0% (n= 814) Lymphknotenmetastasen. Im Anschluss an die Operation erhielten insgesamt 5,7% der Patienten (n= 424) adjuvant eine Strahlentherapie. Davon waren 86,1% der Männer (n= 365) der Gruppe pN0 und 13,9% (n =59) der Gruppe pN1 zuzuordnen.

9,7% aller Patienten (n =715) wurden adjuvant mit einer Androgendeprivation behandelt, davon 54,4% (n =389) aus der Gruppe pN0 und 45,6% (n =326) aus pN1.

##### **3.1.1 Alter bei Diagnose**

Das mediane Alter bei Diagnose der Patienten ohne Lymphknotenbefall im RPX-Präparat lag bei 64,2 Jahren (38,0-92,4), das der Patienten mit positiven Lymphknoten war mit 64,6 Jahren (41,7-79,6) im Median nur geringfügig höher [Tab. 1].

**Tabelle 1:** Patientenalter bei Diagnose

Parameter	Alter bei Diagnose (in Jahren)	
	pN0 (n=7303)	pN1 (n=809)
Mittelwert	63,8	63,9
Median	64,2	64,6
Range	38,0-92,4	41,7-79,0

### 3.1.2 PSA-Wert bei Diagnose

Die Höhe des präoperativen PSA-Wertes zeigt deutliche Unterschiede in den untersuchten Patientengruppen. Er liegt bei Patienten ohne Nachweis eines Lymphknotenbefalls im Median bei 8,1 ng/ml, in der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen jedoch mit 17,0 ng/ml mehr als doppelt so hoch. In unserem Patientenkollektiv waren PSA-Daten bei Diagnose von 7289 Männern verfügbar, dabei konnten auch verifizierte Maximalwerte von mehr als 300 ng/ml nachgewiesen werden [Tab.2].

**Tabelle 2:** Vergleich des PSA-Wertes bei Diagnose in den Untergruppen pN0 und pN1

Parameter	PSA-Wert bei Diagnose (in ng/ml)	
	pN0	pN1
Anzahl	6612	677
Mittelwert	11,8	29,5
Median	8,1	17,0
Range	0,20 - 323,0	0,40 - 327,0

## 3.2 Statistische Auswertung der klinischen Parameter

### 3.2.1 Das Patientenalter

Bei der Untersuchung des Patientenalters bei Diagnose zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Lymphknotenstatus zwischen Patienten  $\leq 65$  und  $> 65$  Jahre ( $p= 0,254$ ). Der Anteil der Patienten mit positiven Lymphknoten lag in der Gruppe  $\leq 65$  Jahre bei 8,9%, in der Vergleichsgruppe  $> 65$  Jahre mit 9,7% nur unwesentlich höher [Tab.3].

**Tabelle 3:** Alter bei Diagnose des Prostatakarzinoms unterteilt in  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre in den Gruppen pN0 und pN1

Alter bei Diagnose (n=7277)	Lymphknotenstatus		p- Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	pN0 (n)	pN1 (n)	
$\leq 65$ Jahre	91,1% (3766)	8,9% (369)	p= 0,2535
$> 65$ Jahre	90,3% (2837)	9,7% (305)	

### 3.2.2 Die Familienanamnese

Patienten mit positiver Familienanamnese zeigten in 9,5% der Fälle Lymphknotenmetastasen, bei Männern mit sporadischem Prostatakarzinom wurde in 10,2% der Fälle ein Lymphknotenbefall nachgewiesen. Es konnte kein Zusammenhang von positiver Familienanamnese und Lymphknotenbefall gefunden werden ( $p= 0,3061$ ) [Tab.4].

**Tabelle 4:** Sporadisches und familiäres Prostatakarzinom in den Gruppen pN0 und pN1

Familiärer Status	Lymphknotenstatus		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	pN0 (n)	pN1 (n)	
Familiär	90,5% (2251)	9,5% (236)	p= 0,3061
Sporadisch	89,8% (5073)	10,2% (578)	

### 3.2.3 PSA-Wert bei Diagnose

Der Vergleich der PSA-Werte bei Diagnosestellung für die Gruppen pN0 und pN1 ergab den statistisch belegten Zusammenhang eines erhöhten präoperativen PSA-Wertes mit einem positiven Lymphknotenstatus ( $p < 0,001$ ). Von den Patienten mit PSA-Werten zwischen 0-4 ng/ml bei Diagnose zeigten nur 4% positive Lymphknoten, bei Werten zwischen 4-10 ng/ml waren es 4,6%. Eine deutliche Veränderung konnte aber bei Patienten festgestellt werden, die PSA-Werte  $>10$  ng/ml bei Diagnose aufwiesen, da hier der Anteil an Lymphknotenbefall mit 16,2% fast viermal so hoch war wie in Bereichen  $\leq 10$  ng/ml [Tab. 5].

**Tabelle 5:** PSA-Werte bei Diagnose unterteilt in 3 Bereiche für die Gruppen pN0 und pN1

PSA- Wert bei Diagnose in ng/ml	Lymphknotenstatus		p- Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	pN0 (n)	pN1 (n)	
$0 < x \leq 4$	96,0% (664)	4,0% (28)	p< 0,001
$4 < x \leq 10$	95,4% (3452)	4,6% (165)	
$>10$	83,8%(2496)	16,2% (484)	

### 3.2.4 Das Tumorstadium

Zur Einteilung der Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation von 2002 siehe Material und Methodik 2.3.2.1.

Der Anteil der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus im Stadium  $\leq$  pT2 betrug 2,5%. Im Stadium  $>$  pT3 zeigten sich mit 21,3% bei annähernd zehnmal so vielen Patienten Lymphknotenmetastasen im Lymphadenektomie-Präparat. Es konnte ein Zusammenhang von ausgedehntem Tumorstadium und positivem Lymphknotenstatus ermittelt werden ( $p < 0,001$ ) [Tab. 6].

**Tabelle 6:** Tumorstadium im radikalen Prostatovesikulektomie-Präparat eingeteilt in  $\leq$  pT2 und  $\geq$  pT3 in den Gruppen pN0 und pN1

pT-Stadium	Lymphknotenstatus		p- Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	pN0 (n)	pN1 (n)	
$\leq$ pT2	97,5% (4864)	2,5% (127)	$p < 0,001$
$\geq$ pT3	78,7% (2431)	21,3% (659)	

### 3.2.5 Grad der Tumordifferenzierung (Grading und Gleason-Score)

#### 3.2.5.1 Grading

Das Tumorgrading wird in Material und Methodik unter 2.5.2.3.1 beschrieben. Bei Patienten mit undifferenzierten Prostatakarzinomen GIII konnten in 29,3% der Fälle sehr viel häufiger Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden als bei Patienten mit einem Tumordifferenzierungsgrad von GI und GII, die nur zu 1,6% bzw. 5,2% Lymphknotenbefall zeigten ( $p < 0,001$ ) [Tab.7].



**Tabelle 7:** Tumorgrading im histologischen Präparat eingeteilt in G I, G II und G III für die Patientengruppen pN0 und pN1

Grading	Lymphknotenstatus		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	pN0 (n)	pN1 (n)	
G I	98,4% (424)	1,6% (7)	p<0,001
G II	94,8% (5000)	5,2% (274)	
GIII	78,8% (1749)	21,2% (471)	

### 3.2.5.2 Gleason-Score

Der Gleason-Score (siehe Material und Methodik 2.5.2.3.2) bei Diagnosestellung war von insgesamt 5510 Patienten verfügbar. Der Anteil der Patienten mit positiven Lymphknoten im RPX-Präparat war in der Gruppe Gleason-Score  $\geq 8$  mit 29,2% mehr als dreimal so hoch wie in der Gruppe Gleason 7 mit 8,8%. Patienten mit niedrigen Gleason-Werten  $\leq 6$  wiesen nur in 2,4% der Fälle Lymphknotenbefall auf ( $p<0,001$ ) [Tab. 8].

**Tabelle 8:** Zusammenhang zwischen Gleason-Score im RPX-Präparat, eingeteilt in 3 Gruppen und Lymphknotenbefall

Gleason-Score	Lymphknotenstatus		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	pN0 (n)	pN1 (n)	
$\leq 6$	97,6% (2650)	2,4% (66)	p<0,001
7	91,2% (1811)	8,8% (174)	
$\geq 8$	70,8% (573)	29,2% (236)	

### 3.3 Progressfreies Überleben

Das Follow-up und die progressfreie Überlebensrate werden in Material und Methodik unter 2.3 beschrieben. Insgesamt lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 3,74 Jahren (44,9 Monate) mit einem Range von 1-317,4 Monaten [Tab. 9].

**Tabelle 9:** Follow-up in Jahren nach Therapiebeginn

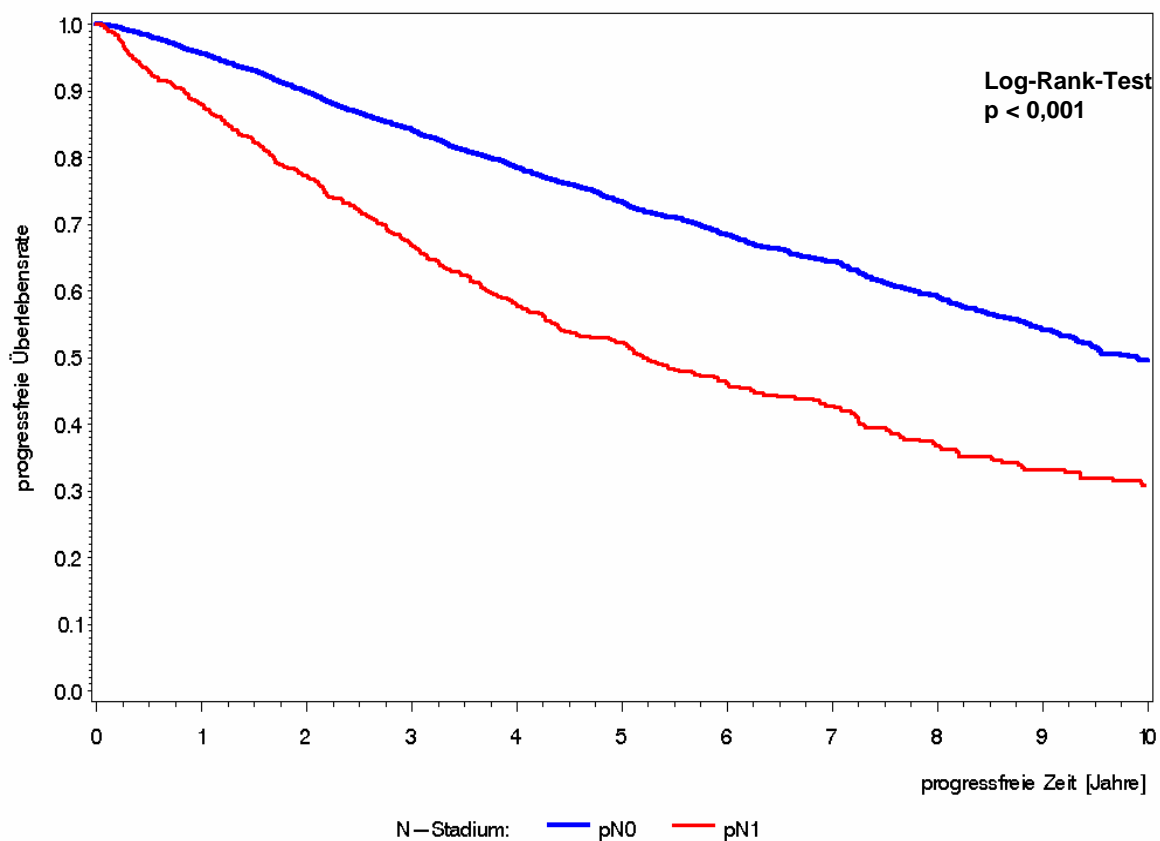
(n) = alle Patienten mit Follow-up	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung (Jahre)	Median (Jahre)	Range (Jahre)
8138	3,74	3,19	2,95	0-26,45

**Tabelle 10:** Progressfreie Überlebensraten mit 95% Konfidenzintervall für Patienten mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen entsprechend der klinischen Parameter

Parameter	Progressfreie Überlebensraten [95% KI]			
	5 Jahre		10 Jahre	
	pN0	pN1	pN0	pN1
Status:				
sporadisch	0,74 [0,72;0,75]	0,52 [0,47;0,57]	0,51 [0,48;0,54]	0,31 [0,26;0,36]
familiär	0,73 [0,71;0,75]	0,53 [0,46;0,60]	0,46 [0,42;0,59]	0,31 [0,23;0,39]
Gleason-Score:				
2-6	0,80 [0,77;0,81]	0,42 [0,29;0,54]	0,44 [0,36;0,52]	0,30 [0,17;0,44]
7	0,65 [0,62;0,69]	0,40 [0,31;0,49]	0,48 [0,42;0,54]	0,23 [0,13;0,34]
8-10	0,51 [0,45;0,56]	0,37 [0,29;0,45]	0,20 [0,12;0,28]	0,11 [0,03;0,23]
pT-Stadium:				
≤pT2	0,79 [0,77;0,80]	0,52 [0,41;0,61]	0,54 [0,51;0,57]	0,30 [0,19;0,42]
>pT3	0,64 [0,62;0,66]	0,53 [0,49;0,57]	0,42 [0,39;0,45]	0,32 [0,27;0,37]
Adjuvante Therapie:				
Hormonentzug	0,75 [0,70;0,79]	0,67 [0,61;0,72]	0,61 [0,54;0,67]	0,45 [0,38;0,52]
Bestrahlung	0,63 [0,56;0,69]	0,32 [0,17;0,49]	0,40 [0,29;0,51]	0,28 [0,14;0,45]
Keine	0,74 [0,72;0,75]	0,42 [0,36;0,47]	0,48 [0,46; 0,51]	0,18 [0,13;0,25]

### 3.3.1 Prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus

Die Berechnung nach Kaplan-Meier zeigte einen deutlichen Zusammenhang von positivem Lymphknotenstatus und PSA Progress ( $p < 0,001$ ). Nach 5 Jahren waren 73% der Patienten ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen progressfrei im Vergleich zu 52% der Patienten mit Lymphknotenbefall. Nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit lagen die progressfreien Überlebensraten bei 50% in der Gruppe pN0 und 31% in der Gruppe pN1 [Abbildung 1].

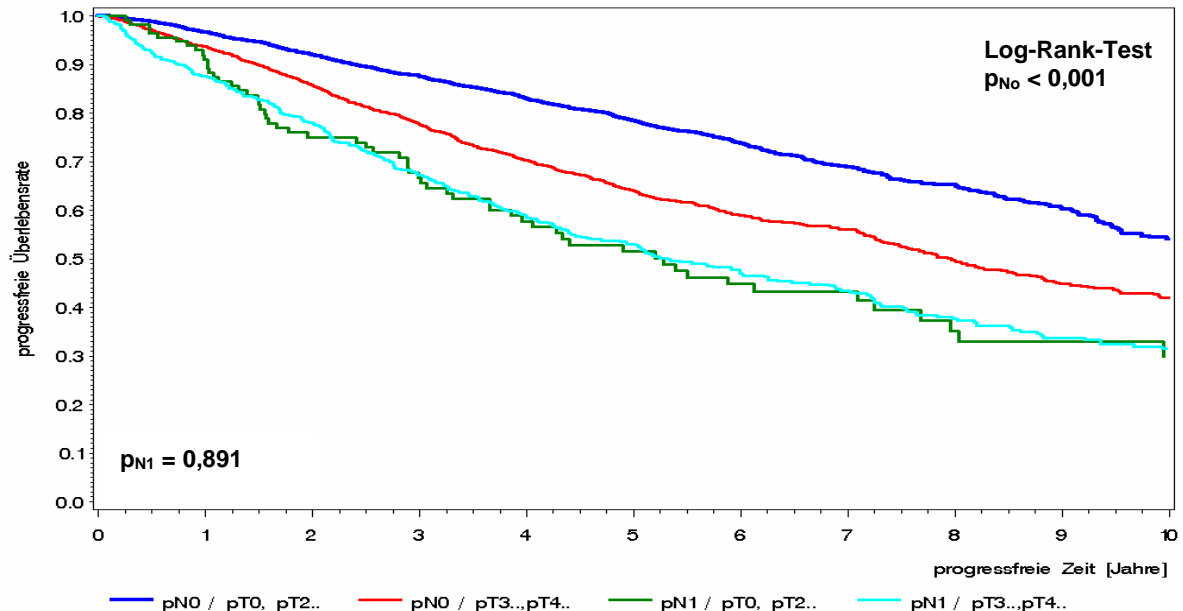


**Abbildung 1:** Progressfreies Überleben in den Patientengruppen pN0 und pN1

### 3.3.2 Prognostische Bedeutung des Tumorstadiums

Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Tumorstadium und progressfreiem Überleben ( $p=0,8909$ ). Nach 5 Jahren waren 53% der Patienten im Stadium  $\geq pT3$  und 52% mit Tumoren  $\leq pT2$  unterhalb der PSA-Nachweisgrenze. Nach 10 Jahren ergaben sich progressfreie Überlebensraten von 32% bzw. 30%.

Bei Patienten ohne Lymphknotenbefall konnte im Gegensatz zur Vergleichsgruppe  $pN1$  ein Zusammenhang zwischen Tumorstadium und dem progressfreien Überleben ermittelt werden ( $p<0,001$ ). Die 5-Jahres-progressfreie Überlebensrate betrug im Stadium  $\geq pT3$  64% im Vergleich zu 78% bei organbegrenztem Prostatakarzinom. Nach 10 Jahren lebten im Stadium  $\leq pT2$  54% der Patienten ohne PSA-Anstieg über den Grenzwert von 0,2 ng/ml im Gegensatz zu 42% der Männer, bei denen ein organüberschreitender Tumor vorlag [Abbildung 2 + Tabelle 10].

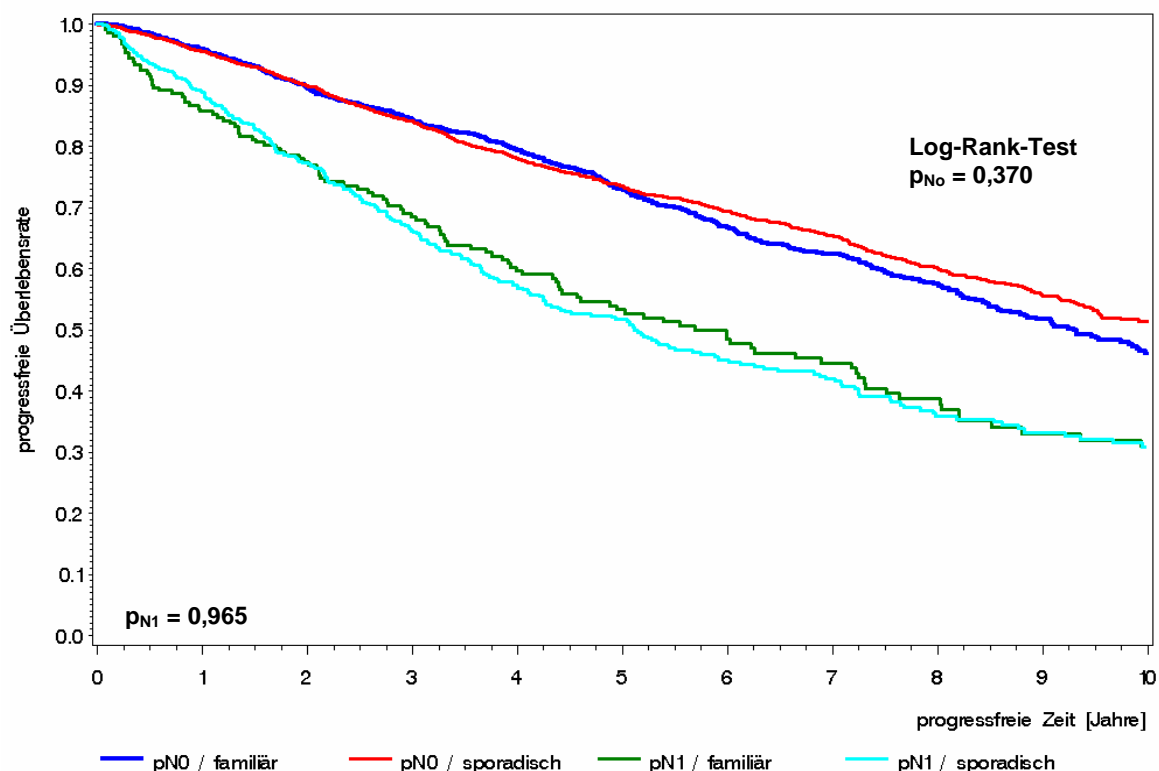


**Abbildung 2:** Prognostische Bedeutung des Tumorstadiums, eingeteilt in  $\leq pT2$  und  $\geq pT3$ , für das progressfreie Überleben bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen

### 3.3.3 Prognostische Bedeutung der Familienanamnese

In der Gruppe ohne Nachweis von positiven Lymphknoten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den familiären und sporadischen Patienten hinsichtlich ihrer progressfreien Überlebensrate ( $p=0,370$ ). Sie lag bei Patienten mit sporadischem Prostatakarzinom nach 5 Jahren bei 74% im Vergleich zu 73% bei Männern mit positiver Familienanamnese. Nach 10 Jahren konnte bei 51% bzw. 46% kein PSA-Progress verzeichnet werden.

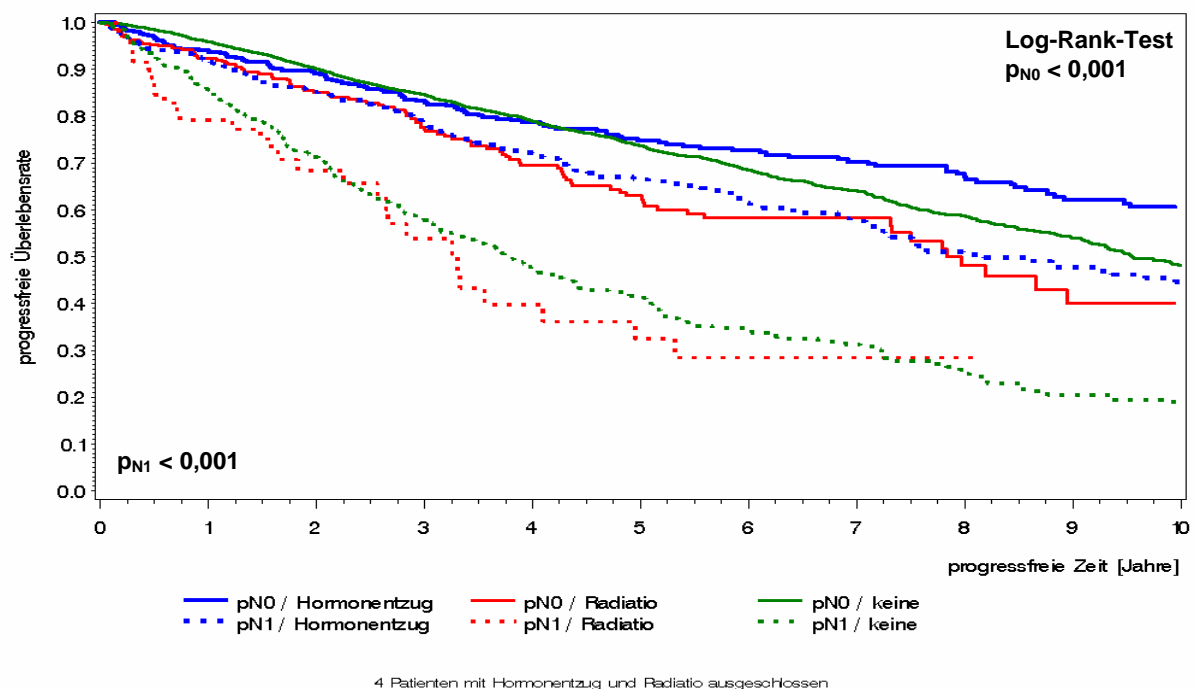
In der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen lag ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Familienanamnese und progressfreiem Überleben vor ( $p=0,965$ ). Die progressfreie Überlebensrate betrug bei Patienten mit familiärem Status nach 5 Jahren 53% und bei sporadisch erkrankten Patienten 52%. Betrachtet man das 10-Jahres-Intervall ergab sich jeweils ein Wert von 31% [Abbildung 3 + Tabelle 10].



**Abbildung 3:** Bedeutung der Familienanamnese für das progressfreie Überleben in den Patientengruppen pN0 und pN1

### 3.3.4 Prognostische Bedeutung der adjuvanten Therapieart

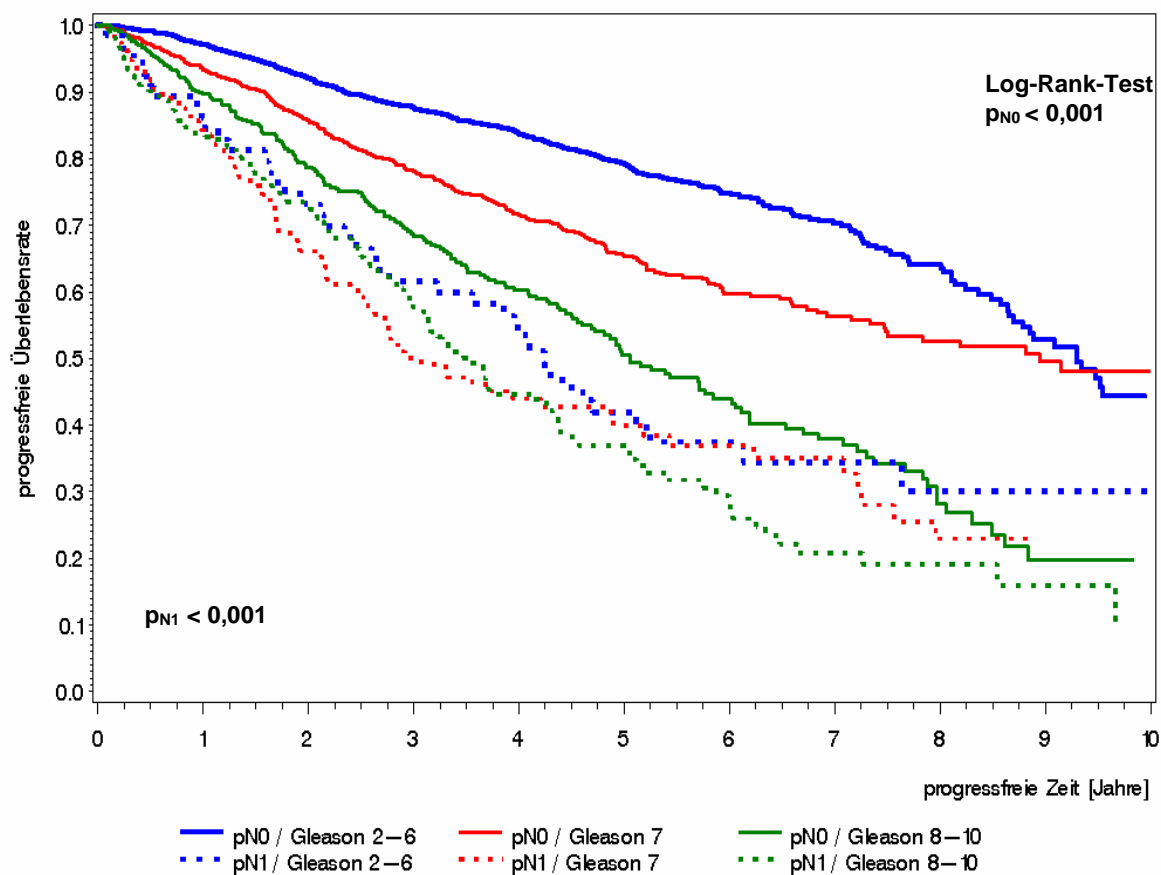
Patienten ohne Lymphknotenbefall waren nach 5 Jahren bei adjuvanten Hormonentzug bzw. bei alleiniger radikaler Prostatektomie zu 74% ohne PSA-Progress, während es nach postoperativer Bestrahlung nur 63% waren. Nach 10 Jahren zeigte sich bei antihormoneller Behandlung noch eine progressfreie Überlebensrate von 61% im Vergleich zu nur 48% ohne adjuvante Therapie. Die postoperative Radiatio wies einen Wert von 40% für das progressfreie Überleben auf. In der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasen zeigte sich ebenfalls der adjuvante Hormonentzug bezüglich der 5-Jahres- progressfreien Überlebensrate mit 67% der Prostatektomie allein mit 41% sowie der adjuvanten Bestrahlung mit 32% überlegen. Nach 10 Jahren Follow-up waren 45% der Männer mit adjuvanter Androgendeprivation, 28% mit Bestrahlung und nur 18% nach alleiniger Prostatektomie ohne biochemischen Tumorprogress [Abbildung 4 + Tabelle 10].



**Abbildung 4:** Prognostische Bedeutung der adjuvanten Therapieform für das progressfreie Überleben in den Untergruppen pN0 und pN1: Hormontzug vs. Radiatio vs. keine Therapie

### 3.3.5 Prognostische Bedeutung des Gleason-Scores

Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren war 80% bei Patienten ohne Lymphknotenbefall und Gleason-Werten  $\leq 6$ , bei Gleason 7 bei 65% und bei Scores  $\geq 8$  bei 51%. Nach 10 Jahren ergaben sich jeweils Werte von 44%, 48% und 20%. Nach 5 Jahren zeigten Patienten mit positivem Lymphknotenstatus in den untersuchten Gleason-Bereichen  $\leq 6$  und 7 in etwa 40% der Fälle keinen biochemischen Tumorprogress. Mit Scores  $\geq 8$  waren dies rund 37%. Erst nach 10 Jahren zeigte sich ein deutlicherer Zusammenhang zwischen einem hohen Gleason-Score und einer ungünstigen Prognose mit nur 11% ohne PSA Anstieg im Vergleich zu 30% bzw. 23% bei besser differenzierten Prostatakarzinomen [Abbildung 5 + Tabelle 10].



**Abbildung 5:** Prognostische Bedeutung des Gleason-Scores für das progressfreie Überleben in den Patientengruppen pN0 und pN1



## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus im Lymphadenektomie-Präparat bei radikaler retropubischer Prostatektomie auf das PSA progressfreie Überleben untersucht. Darüber hinaus wurden Risikofaktoren für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und die Art der adjuvanten Therapie mit ihrem Einfluss auf das progressfreie Überleben evaluiert.

Das Patientenkollektiv bestand aus 8138 Patienten der nationalen Datenbank „Familiäres Prostatakarzinom“, die sich einer Prostatektomie und pelvinen Lymphknotendisektion (PLND) unterzogen und deren klinische Daten komplettiert werden konnten. Die Patienten wurden je nach Lymphknotenstatus in die zwei Untergruppen pN0 und pN1 eingeteilt. 10,0% (n= 814) wiesen einen Lymphknotenbefall (pN1) auf. 5,7% aller Patienten (n= 424) erhielten adjuvant eine Strahlentherapie, von diesen wurden bei 13,9% (n= 59) Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

9,7% aller Patienten (n= 715) wurden adjuvant mittels Hormonentzug innerhalb von 120 Tagen nach RPX behandelt. Knapp die Hälfte (45,6%) dieser Patienten (n= 326) wiesen im Lymphadenektomie-Präparat positive Lymphknoten auf, bei den übrigen Patienten lag ein organüberschreitender Tumor bzw. eine PSA-Persistenz vor.

Das mediane Patientenalter betrug 64,4 Jahre und zeigte im Vergleich der beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede. Der mediane PSA-Wert bei Diagnose in der Gruppe pN1 war mit 17,0 ng/ml mehr als doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe pN0 mit 8,1 ng/ml. Es konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass das Auftreten von positiven Lymphknoten mit bestimmten Risikofaktoren korreliert. So war der Anteil von Patienten mit Lymphknotenbefall in der Gruppe mit einem Diagnose-PSA-Wert von >10 ng/ml, organüberschreitenden Tumoren  $\geq$  pT3a und wenig differenzierten Prostatakarzinomen mit Gleason-Score  $\geq$  8 wesentlich erhöht.

Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 2,95 Jahren (35,4 Monaten). In den beiden Untergruppen (pN0 und pN1) zeigten sich signifikant unterschiedliche progressfreie Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren. Diese wurden zusätzlich beeinflusst durch klinisch-pathologische Charakteristika, die in bestimmte Bereiche eingeteilt wurden.

Da der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum von 2,95 Jahren im Median mit einer nur geringen Anzahl von Todesfällen in unserem Patientenkollektiv zu wenig Daten für die Berechnung der tumorspezifischen Mortalität zuließ, wurden in vorliegender Arbeit nur progressfreie Überlebensraten berechnet. Ein Anstieg des PSA-Wertes in den Nachsorgeuntersuchungen über die Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml wurde in vorliegender Studie als Progress definiert.

Eine positive Familienanamnese war in den beiden Untergruppen pN0 und pN1 kein signifikanter Prädiktor für das progressfreie Überleben. Nach 10 Jahren waren in der pN0- Gruppe Männer mit sporadischem PCa in 51% der Fälle ohne PSA Anstieg im Vergleich zu 46% mit familiärem PCa ( $p= 0,37$ ). In der Gruppe pN1 waren unabhängig von einer positiven Familienanamnese jeweils 31% ohne Nachweis eines PSA-Progresses ( $p= 0,96$ ).

Kupelian et al. [73] untersuchten 2006 bei Patienten, die nach 1993 prostatektomiert wurden, den Zusammenhang von Familienanamnese und den progressfreien Überlebensraten. Es konnte nach 10 Jahren mit 59% in der familiären Gruppe vs. 63% in der sporadischen Gruppe ebenfalls kein statistischer Unterschied ( $p= 0,90$ ) ermittelt werden. Vor 1992, in der so genannten „Vor- PSA-Ära“, als PSA-Messungen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms noch nicht flächendeckend etabliert waren, wiesen Patienten ohne Lymphknotenbefall mit familiärem Prostatakarzinom, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Tumorstadium, PSA-Wert bei Diagnose oder Gleason-Score, eine niedrigere progressfreie Überlebensrate auf als Männer mit sporadischem PCa [71, 72]. In allen weiteren aktuellen Studien konnte bezüglich eines Progresses zwischen dem familiären und sporadischen Prostatakarzinom kein Unterschied gezeigt werden [4, 74]. Ein Grund dafür könnte sein, dass Männer mit positiver Familienanamnese schon in jüngeren Jahren als die Normalbevölkerung ein PSA-Screening erhalten. Dadurch kann ein PCa schon in frühem Stadium mit günstiger Prognose diagnostiziert und eine möglicherweise aggressivere Natur des familiären Prostatakarzinoms maskiert werden [73].

In vorliegender Arbeit waren sowohl die Patienten mit familiärem als auch sporadischem Prostatakarzinom mit etwa 10% an Lymphknotenmetastasen gleichmäßig betroffen ( $p= 0,36$ ). Dies steht im Einklang mit Arbeiten von Lee et al. [74] sowie Azzouzi und Kollegen [4], die ebenfalls keinen statistisch relevanten Unterschied in der Verteilung des Lymphknotenbefalls in Abhängigkeit einer positiven Familienanamnese feststellen konnten. Bei Lee et al. wiesen 5,9% der

Patienten mit sporadischem PCa Lymphknotenmetastasen auf im Vergleich zu 3,9% mit familiärem Prostatakarzinom ( $p= 0,42$ ) [74].

Eine Vielzahl von Studien untersuchte bereits den Zusammenhang von positivem Lymphknotenstatus und Überlebensraten. Der Vergleich dieser Daten wurde in vorangegangenen Arbeiten jedoch erschwert durch verschiedene therapeutische Ansätze an unterschiedlichen Instituten, unterschiedliche Endpunkte der Nachsorge, ein zu kleines Patientenkollektiv, fehlende PSA-Nachsorge in der „Vor-PSA-Ära“ oder ein zu kurzes und inadäquates Follow-up.

In einer Studie von Cheng et al. [32] aus dem Jahr 2001 wurde ebenfalls der Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Patientenüberleben in einer großen Patientenkohorte untersucht. Es wurden Daten von 3463 Patienten analysiert, die zwischen 1987 und 1993 an der Mayo Klinik radikal retropubisch prostatektomiert und lymphadenektomiert wurden. Davon zeigten etwa 10% ( $n= 322$ ) eine Lymphknotenmetastasierung. Die adjuvante Hormonentzugstherapie erfolgte bei 10% der Patienten ohne Lymphknotenbefall, die jedoch positive Tumorränder, höhere T-Stadien oder eine PSA-Persistenz aufwiesen. 92% der Patienten mit positiven Lymphknoten erhielt eine AHT innerhalb 90 Tage nach RPX in Form einer Orchiectomie oder Gabe von LH-RH-Agonisten mit oder ohne Antiandrogenen. Das durchschnittliche Patientenalter lag mit 65,8 Jahren etwa ein Jahr über dem unseres Kollektivs, wobei wiederum kein Unterschied zwischen den Gruppen pN0 und pN1 bezüglich des Patientenalters vorlag. Der mediane PSA-Wert bei Diagnose entsprach mit 8,0 ng/ml für pN0 und 21,0 ng/ml für pN1 in etwa den Werten unserer Studie. Einen Gleason-Score  $\geq 8$  wiesen nur 5% der Patienten ohne Lymphknotenbefall auf im Vergleich zu 21%, wenn eine regionäre Metastasierung vorlag. Im Hinblick auf ein organüberschreitendes Stadium pT3a lag das Verhältnis in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei 39% (pN0) zu 90% (pN1). Die durchschnittliche Anzahl der während der PLND entfernten Lymphknoten war  $n =12$ , davon war bei den meisten Patienten nur ein Lymphknoten befallen. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 6,3 Jahren mehr als doppelt so lang wie in unserer Studie. Ein Tumorprogress wurde im Gegensatz zu uns erst ab einem PSA-Anstieg  $\geq 0,4$  ng/ml oder durch bioptischen oder radiologischen Nachweis von Fernmetastasen klassifiziert. Es ergaben sich somit progressfreie Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren von 77% und 59% ( $\pm 2\%$ ) für Patienten ohne Lymphknotenbefall und von

74% und 64% ( $\pm 3\%$ ) für Patienten mit befallenen Lymphknoten im Vergleich zu 75% und 61% in der Gruppe pN0 bzw. 67% und 45% in der Gruppe pN1 in unserer Arbeit. Bei Cheng und Kollegen erhielten über 90% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen sofortige AHT, in unserem Kollektiv hingegen lag der Anteil an adjuvanter antihormoneller Therapie nach RPX bei Patienten mit positiven Lymphknoten nur bei 45,6%. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Patientenselektion in der genannten Studie in der „Vor-PSA-Ära“ stattfand, was zur späteren Diagnose des Prostatakarzinoms mit höheren Tumorstadien und schlechterer Differenzierung führte. Trotz eines erhöhten Risikos der Gesamt-Mortalität für pN1, wiesen Patienten mit geringer Lymphknotenbelastung (1 positiver Lymphknoten) überraschend keinen statistisch signifikanten Unterschied in der progressfreien Prognose auf wie Männer mit negativem Lymphknotenstatus [32]. Eine Schwäche unserer Studie liegt darin, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten nicht dokumentiert und damit eine eventuell höhere Lymphknotenbelastung nicht abgeklärt wurde.

Cheng und Kollegen [32] schlossen basierend auf Untersuchungen von Ferrari et al. [40], die im Lymphknotengewebe mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (rT-PCR) Prostatakarzinomzellen bei 79% der Patienten ohne histologischen Nachweis von Lymphknotenbefall entdeckten, dass die hohe Inzidenz von Mikrometastasen, die nicht routinemäßig durch histologische Untersuchungen entdeckt werden, ein Grund für den Tumorprogress nach RPX sein kann. Die pelvine Lymphknotendisektion bietet neben dem Staging daher einen zusätzlichen therapeutischen Effekt durch die Entfernung eventuell vorhandener Mikrometastasen. Die sofortige antihormonelle Therapie scheint daneben eine entscheidende Rolle in der Eliminierung und Supprimierung von okkulten Metastasen zu spielen, die für den chirurgischen Ansatz nicht zugänglich sind.

Messing et al. [83, 84] konnten in einer randomisierten, prospektiven Studie an 98 Patienten diese These untermauern. Eine Gruppe von Patienten mit positivem Lymphknotenstatus erhielt eine sofortige antihormonelle Therapie (AHT) nach RPX, die andere wurde erst bei einem klinischen Progress, nachgewiesen durch CT, Röntgen-Thorax oder Skelett-Szintigraphie, mit Hormonenzug behandelt. Die progressfreien Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren betragen für die erste Gruppe 84% und 82%, für Patienten im verzögerten Arm 42% und 38%. Die Autoren sahen den Hauptnutzen der sofortigen AHT neben einer höheren tumorspezifischen bzw.

Gesamt-Überlebensrate in der Vermeidung von Komplikationen des metastasierenden Prostatakarzinoms in Form von pathologischen Frakturen, Paraplegie, Hydronephrose und Nierenversagen.

Die starken Unterschiede zu unseren geringeren progressfreien Überlebensraten, besonders für Patienten mit Lymphknotenbefall und adjuvanter Hormonentzugstherapie mit 67% und 45% nach 5 bzw. 10 Jahren im Vergleich zu 84% und 82% könnten durch die Tatsache begründet sein, dass bei Messing et al. nur Patienten mit organbegrenzten Tumorstadien  $pT \leq 2$  in die kleine Studienkohorte (n=98) aufgenommen wurden und mit 14% nur halb so viele Patienten schlecht differenzierte und aggressive Karzinome mit Gleason Scores  $\geq 8$  aufwiesen wie in vorliegender Studie.

In einer aktuellen großen Studie von Wong et al. [122] mit über 23500 Patienten, die sich zwischen 1991 und 1999 einer RPX und PLND unterzogen, zeigten 819 Lymphknotenmetastasen (3,5%). Davon erhielten 25,7% eine sofortige Hormontherapie innerhalb von 120 Tagen nach der Operation, wobei kein Unterschied in den tumorspezifischen Überlebensraten zwischen sofortiger bzw. verzögerter (bis ein Jahr postoperativ) adjuvanter AHT und keiner AHT im ersten postoperativen Jahr nachgewiesen werden konnte. Dies wird auch unterstrichen durch die Richtlinien der *American Society of Clinical Oncology* von 2006, die keine besondere Empfehlung für den Zeitpunkt der antihormonellen Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten aussprechen. Die Autoren bemerkten, dass jeder mögliche Nutzen einer AHT für das tumorspezifische Überleben durch einen Anstieg der Nicht-tumorspezifischen Mortalität in Form von Nebenwirkungen und Toxizität der AHT nivelliert wird [76].

Den größten Unterschied in den Ergebnissen von Wong et al. im Vergleich zu Messing und Kollegen liegt im Zeitpunkt der verzögerten antihormonellen Therapie. In der „Vor-PSA-Ära“ konnte dafür kein biochemischer Progress ermittelt werden, der genauer ist und etwa 8 Jahre früher auftritt [97] als ein klinischer Progress in Form von radiologisch diagnostizierten Fernmetastasen. Im verzögerten Arm der Messing-Studie erhielten die Patienten erst eine AHT, wenn klinisch ein Nachweis von Metastasen erfolgte, was mit einem erhöhten Risiko für die tumorspezifische bzw. Gesamtmortalität assoziiert ist [101]. In den 1990er Jahren wurden hingegen PSA-Nachsorgekontrollen zur Routine und Patienten in der Wong-Serie erhielten eine AHT schon bei einem PSA Progress. Die deutlich verbesserte Prognose bei

verzögerter AHT im Vergleich zum Beobachtungsarm der Messing-Arbeit kann daher durch die frühe Entdeckung und Behandlung von Mikrometastasen als Ursache des PSA-Anstiegs erklärt werden. Festzuhalten ist auch, dass das Patientenkollektiv von Wong et al. [122] mit 69 Jahren deutlich älter als jenes von Messing et al. mit 65,6 Jahren war und zudem mit > 70% organüberschreitende Prostatakarzinome aufwies. Dies kann eine mögliche Ursache für die größere Anfälligkeit dieser Patienten für AHT- assoziierte Komorbidität (Osteoporose, Metabolisches Syndrom, KHK) und den daraus folgenden geringeren Erfolg des adjuvanten Hormonentzugs im Gegensatz zum Messing-Kollektiv gewertet werden.

In unserer Arbeit zeigte sich ein deutlicher Effekt der adjuvanten AHT hinsichtlich der progressfreien Überlebensraten als Endpunkt unseres Nachsorgezeitraums. So waren nach 5 und 10 Jahren 67% und 45% der Patienten mit AHT ohne Nachweis eines Progresses im Vergleich zu 42% und 18% der Männer ohne adjuvante Therapie.

Spiess und Kollegen [107] verglichen 2006 den Effekt von sofortiger (< 120d nach RPX) vs. verzögerter adjuvanter Hormontherapie (nach PSA-Progress >0,2 – 5,0 ng/ml) an 100 Patienten im medianen Alter von 59,5 Jahren, mit medianem PSA-Wert bei Diagnose von 10 ng/ml und hauptsächlich organbegrenzten Tumoren (80% ≤ pT2). Sie konnten keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich der Prognose feststellen. Das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren betrug in beiden Gruppen etwa 90%. Nach 5 Jahren lag das progressfreie Überleben nach sofortiger AHT bei 77%, nach verzögerter AHT bei 63%. Alle Patienten in unserem Kollektiv mit adjuvanter Androgendeprivation, erhielten diese sofort im Anschluss an die Operation, so dass wir keine Aussage über einen Vorteil von sofortiger AHT vs. verzögerter AHT treffen können. Dennoch liegen unsere 5-Jahres-progressfreien Überlebensraten bei vergleichbaren 67%. Die Autoren folgerten, dass beide Therapievarianten gleich effektiv für das Patientenüberleben sind und schlagen vor, bei engmaschigen PSA-Kontrollen die verzögerte Hormontherapie zu bevorzugen, da hierbei weniger Morbidität und Verlust von Lebensqualität durch Langzeit-Hormongabe sowie eine erhebliche Kostenersparnis für das Gesundheitssystem auftreten.

Zwergel et al. [126] beleuchteten in einer der wenigen Studien mit einer Nachbeobachtungszeit > 10 Jahre das Langzeit-Überleben von 147 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus nach RPX und AHT innerhalb 6 Wochen nach

Operation. Die progressfreien Überlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren waren mit 72,7%, 49,8% und 31,6% im Bereich unserer Raten nach 5 und 10 Jahren.

Bis vor kurzem war das lymphknotenpositive Prostatakarzinom als systemische Erkrankung mit schlechter Prognose assoziiert [47, 52, 104], die RPX wurde bei Entdeckung von Lymphknotenmetastasen abgebrochen und eine rein antihormonelle Behandlung folgte [75]. Nicht alle Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom haben jedoch das gleiche Risiko für PSA-Progress und tumorspezifische Mortalität. Männer mit geringem Volumen an Lymphknotenmetastasen haben signifikant höhere Überlebensraten als solche mit ausgedehnter Lymphknoteninvasion. Zahlreiche Arbeiten bewerten daher die Anzahl der positiven Lymphknoten als Schlüssel für die Prognose [13, 16, 38, 105].

Ein präzises Staging definiert das Ausmaß und die Lokalisation der Erkrankung, beeinflusst die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Therapie und besitzt dadurch wahrscheinlich sogar Einfluss auf die Prognose [22]. Die Lymphknotendisektion ist die derzeit verlässlichste Methode und Goldstandard für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom [16], da nicht invasive Bildgebungsverfahren wie CT/MRT nur einen eingeschränkten Aussagewert über den Lymphknotenstatus bieten [115]. Die Sensitivität des CT für die Identifikation von Lymphknotenmetastasen liegt bei nur 35%, weil hierfür ein Durchmesser > 1cm Voraussetzung ist [121]. Eine Überlegenheit der Magnetresonanztomographie konnte nicht gefunden werden [65, 111]. Viel versprechend hingegen ist der Einsatz von lymphotropen, paramagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln als Kontrastmittel für das MRT (Lymphotropic nanoparticle enhanced MRI) mit Sensitivitäts- und Spezifitätsraten von 90% bzw. 98% [54], aber er ist mit beträchtlichen Kosten verbunden und wird daher noch nicht flächendeckend verwendet.

Je mehr Lymphknoten entfernt werden, desto mehr befallene Lymphknoten können entdeckt werden [5, 17], was durch Ergebnisse von Heidenreich et al. [55, 56] untermauert werden konnte. Sie verglichen die Standard-PLND mit der erweiterten Variante und fanden 12% vs. 26% befallene Lymphknoten. 42% aller Lymphknotenmetastasen wurden ausserhalb des Gebietes der Standard-PLND entdeckt [56]. Der Lymphknotenbefall steht in einem linearen Verhältnis zum Ausmaß der Lymphadenektomie [17]. Beim Standard-Verfahren wird Lymphknotengewebe in der Fossa obturatoria und entlang der Arteria iliaca externa entfernt, bei der erweiterten Methode zusätzlich Lymphknoten medial und lateral der internen

Iliakalgefäße bis zur Arteria iliaca communis. Eine eingeschränkte Lymphknotendisektion ist daher kein präzises Prognoseinstrument für das Überleben. Ein gewisser Prozentsatz würde bei einer limitierten PLND als pN0 angesehen werden. Bei diesen Patienten würde ein Residualtumor zurückgelassen und so möglicherweise der Chance auf Heilung genommen [5].

Die zahlreichen Varianten in der technischen Durchführung und dem Ausmaß der PLND erklären die enormen Unterschiede in der Anzahl der entdeckten Lymphknoten und dem Anteil an betroffenen Lymphknoten. Ein Vergleich der einzelnen Studien ist dadurch kompliziert. Eine Beschränkung der Dissektion auf die Arteria iliaca externa und Fossa obturatoria lässt jedoch mehr Patienten unentdeckt mit befallenen Lymphknoten verbleiben.

Die Forschungsgruppe um Bader et al. aus Bern [5] untersuchte an 367 Patienten, die sich zwischen 1989 – 1999 einer RPX und erweiterter Lymphadenektomie ohne adjuvanter Therapie unterzogen, Tumorprogression und Überlebensraten von pN1 Patienten. 25% aller Männer zeigten hierbei eine Lymphknotenmetastasierung. Das mediane Follow-up betrug 3,8 Jahre (45 Monate), die Anzahl der entfernten Lymphknoten im Median  $n= 21$  und damit im Einklang mit der Forderung von Weingärtner und Kollegen [119], dass als Voraussetzung für repräsentative Ergebnisse mindestens 20 Lymphknoten bei der PLND entfernt werden sollten. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten betrug im Median  $n= 2$ .

45% der Patienten wiesen 1 positiven Lymphknoten, 24% 2 positive und 32%  $> 2$  befallene Lymphknoten auf. Der PSA-Wert bei Diagnose war bei 53%  $< 20$  ng/ml und bei 22%  $\leq 10$  ng/ml, das pT-Stadium war bei nur 29% organbegrenzt. Hieraus ergaben sich nach 5 Jahren progressfreie Überlebensraten von 39% bei 1, 10% bei 2 und 14% bei  $> 2$  befallenen Lymphknoten. Die Wahrscheinlichkeit für einen PSA-Progress bzw. die tumorspezifische Mortalität erhöhte sich in dieser Arbeit mit jedem zusätzlich befallenen Lymphknoten. In dem multivariaten Cox-Modell mit Gleason-Score, T-Stadium und der Anzahl der positiven Lymphknoten, war die Anzahl der befallenen Lymphknoten die einzige Variable mit statistisch signifikantem Einfluss auf den Progress und die tumorspezifische Mortalität [5].

Im Einklang zu Bader et al. [5] zeigte sich in vorliegender Studie auch, dass das Tumorstadium bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus im Gegensatz zu Männern mit negativen Lymphknoten keinen Einfluss auf das progressfreie Überleben hatte ( $p= 0,89$  vs.  $p< 0,01$ ). Nach 5 Jahren waren lymphknotenpositive



Patienten mit einem Stadium  $\leq$  pT2 zu 52% ohne PSA-Anstieg, solche mit Stadium  $\geq$  pT3 in 53% der Fälle. Gleason-Scores von 8 – 10 machten sich nach 5 Jahren mit 42% vs. 37% wenig, jedoch nach 10 Jahren mit 30% vs. 11% deutlich auf die Prognose bemerkbar (beide Male  $p < 0,001$ ).

Schumacher und Mitarbeiter [105] erforschten 2008 das Langzeit-Überleben von 122 Patienten mit lymphknotenpositivem PCa (20,3%), die zwischen 1989 und 2007 eine RPX und eine erweiterte PLND erhielten. Als Komplikation dieses Verfahrens nannten die Autoren in 3,2% der Fälle eine symptomatische Lymphozele und bei 1,6% eine tiefe Venenthrombose. Das Patientenalter im Median lag bei 64 Jahren, der PSA-Wert bei 16 ng/ml, somit unserem Kollektiv sehr ähnlich. Es wurden median 22 Lymphknoten entfernt und die Patienten für 67 Monate im Median nachbeobachtet. Ein Progress wurde wie in unserer Studie mit einem PSA-Anstieg  $> 0,2$  ng/ml definiert. 39% zeigten einen Befall von 1 Lymphknoten, 22% von 2 und wiederum 39% von  $\geq 3$  Lymphknoten. 50% aller Patienten erhielten im Anschluss eine antihormonelle Therapie, 36% mit 1 positiven Lymphknoten, 41% mit 2 und 69% mit 3. Patienten mit einem positiven Lymphknoten 3,8 Jahre nach RPX, mit 2 nach 4,6 Jahren und solche mit  $\geq 3$  Lymphknotenmetastasen schon nach 2,1 Jahren.

Die progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahren betragen gestaffelt nach Anzahl der befallenen Lymphknoten (1, 2,  $\geq 3$ ) 24,7%, 11,8% und 4,9%. Nach 10 Jahren betrug das tumorspezifische Überleben (CSS) 72,1%, 79,1% und 33,4%. Patienten mit 1 oder 2 befallenen Lymphknoten hatten eine signifikant bessere Prognose als solche mit  $\geq 3$ . Der Zusammenhang von Langzeit-tumorspezifischem Überleben und der Anzahl an befallenen Lymphknoten konnte durch Arbeiten von Daneshmand et al [38] und Boorjian et al [13] aus dem Jahr 2007 mit CSS-Raten nach 10 Jahren von 70-73% bzw. 90–79% für 1-2 Metastasen bestätigt werden. Die Ergebnisse unterstreichen die Tatsache, dass Patienten mit minimaler Lymphknoten-Invasion eine gute Prognose haben und dass ein positiver Lymphknotenstatus den Abbruch der Prostatektomie keinesfalls rechtfertigt [105]. Schumacher et al. [105] zeigten in ihrer Arbeit, dass die Anzahl der positiven Lymphknoten ( $\geq 3$ ), ein hohes T-Stadium und ein Gleason-Score  $\geq 7$  signifikante Prädiktoren für eine ungünstige Prognose darstellen. So lassen sich auch der relativ schnelle PSA-Anstieg und die daraus resultierenden geringen progressfreien Überlebensraten nach 5 Jahren erklären, da hier 76% der Patienten ein Tumorstadium  $\geq$  pT3 und 64% Gleason-Scores  $\geq 7$  aufwiesen. Ein Gleason-Score  $\geq 8$  ist nach Palapattu et al. [92] zusammen mit einem

Lymphknotenbefall >15% der stärkste Prädiktor für einen PSA-Progress. Nach 5 und 10 Jahren waren nur 15% bzw. 2% der Patienten mit diesen Kriterien ohne Nachweis eines PSA-Anstiegs. Unterhalb dieser Schwelle jedoch 40% bzw. 20%.

In unserer Arbeit wiesen die Patienten mit adjuvanter AHT deutlich höhere progressfreie Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren auf als nach alleiniger RPX, 67% und 45% vs. 42% und 18%. Die Indikation für die AHT oblag postoperativ individuell dem jeweiligen Operateur und war vom PSA-Wert unabhängig. Patienten mit biochemischem Progress in Form eines PSA Anstiegs haben oft eine gute Langzeitprognose und müssen nicht zwangsläufig an einem Prostatakarzinom versterben. Schumacher et al. [105] schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine sofortige AHT ( $\leq 120$  d nach RPX) nur bei Hochrisiko-Patienten mit  $\geq 3$  Lymphknotenmetastasen oder einer PSA-Verdopplungszeit von  $< 12$  Monaten durchzuführen sei.

Eine Studie von Miyake et al. [86] aus dem Jahr 2004 unterstreicht den negativen Effekt von wenig differenziertem PCa auf das Langzeitüberleben von pN1 Patienten. Laut einer Untersuchung von Boorjian und Kollegen [13] korrelierten weder Tumorstadium ( $p= 0,078$ ) noch der Gleason-Score ( $p= 0,079$ ) statistisch signifikant mit einem biochemischen Rezidiv, während von Grimm und Mitarbeitern [49] hierfür nur das Tumorstadium als relevant identifiziert werden konnte.

In einer 2009 veröffentlichten großen Studie an 703 Patienten mit Lymphknotenbefall, die sich alle einer RPX, erweiterten PLND und adjuvanter Hormontherapie unterzogen, konnten Briganti und Kollegen [16] einen Cutoff-Wert von 2 positiven Lymphknoten für die Prognose des tumorspezifischen Überlebens belegen. 75,7% der Patienten hatten  $\leq 2$  befallene Lymphknoten, 24,3%  $> 2$ . Der mediane PSA-Wert bei Diagnose betrug 17,2 ng/ml. Bei einem medianen Follow-up von 113,7 Monaten und 2,3 befallenen Lymphknoten waren die tumorspezifischen Überlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren unterhalb des Cutoff- Wertes 93%, 85% und 84%, darüber jedoch 81%, 73% und 62%. Männer mit  $> 2$  positiven Lymphknoten hatten höhere PSA-Werte bei Diagnose, häufiger einen Gleason-Score  $\geq 8$  sowie häufiger organüberschreitende Tumoren  $> pT3b$  als die Vergleichsgruppe und damit ein 1,9-fach erhöhtes Risiko am Prostatakarzinom zu versterben. Im Gegensatz zu unserer Arbeit erwies sich neben dem Gleason-Score auch das Tumorstadium bei lymphknotenpositiven Patienten als signifikanter Risikofaktor für

die progressfreien Überlebensraten. Die progressfreien Überlebensraten lagen nach 5 und 10 Jahren bei 71% und 58% im Vergleich zu 67% und 45% in unserer Studie. In einer 2008 erschienenen Arbeit konnten Fleischmann und Mitarbeiter [41] an 102 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus und einem medianen Follow-up von 7,7 Jahren einen Cutoff-Wert von 10 mm für den Durchmesser der Lymphknotenmetastase erarbeiten. Größere Lymphknoten zeigten ein 4-fach erhöhtes Risiko für die tumorspezifische Mortalität. Auch der Gleason-Score der Metastase korrelierte signifikant mit dem Gesamtdurchmesser aller Metastasen. Die Autoren postulieren daher aufgrund des unabhängigen Prognosewerts und der einfachen Anwendung in der täglichen Praxis, den Durchmesser der größten Metastase mit dem Cutoff von 10 mm als Untergruppe „Nur Mikrometastasen“ in die TNM-Klassifikation aufzunehmen.

Interessanterweise war der Effekt der Lymphknoten-Dichte, sprich der Quotient aus Anzahl der positiven Lymphknoten und Anzahl der resezierten Lymphknoten, auf die Prognose des tumorspezifischen Überlebens bei Briganti et al. [16] geringer als das Lymphknotenstaging basierend auf der reinen Anzahl der positiven Lymphknoten. Dies steht im Widerspruch zu Resultaten von Daneshmand et al. [38], die 2004 einen Cutoff-Wert der Lymphknotendichte von 20% ermittelten. Darüber gab es ein 2,3-fach erhöhtes relatives Risiko für einen Tumorprogress. Bei Patienten mit einer Dichte  $\leq 20\%$  betrug demnach das progressfreie Überleben nach 10 Jahren 72%, darüber jedoch nur noch 47%.

Pagliarulo und Kollegen [91] erforschten 2006 die Inzidenz von okkulten Lymphknotenmetastasen und ihre Auswirkung auf die Prognose in Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die durch die Routine-Histologieuntersuchung als pN0 klassifiziert wurden. Zwischen 1983 und 1991 unterzogen sich 274 Männer einer RPX inklusive einer erweiterten PLND. 66% waren ohne Nachweis von positiven Lymphknoten, 33% waren pN1 und erhielten im Anschluss an Operation und Radiotherapie eine zusätzliche antihormonelle Therapie. Alle Patienten wiesen ein Stadium  $\geq pT3$  auf, 79%  $\geq pT3b$ . 47% der Patienten hatten einen Gleason-Score  $\geq 8$  und 44% wiesen einen PSA-Wert bei Diagnose  $\geq 10$  ng/ml auf. Das mediane Follow-up betrug 12,7 Jahre. Ein PSA Progress wurde definiert als Anstieg  $\geq 0,4$  ng/ml, ein klinischer Progress wurde mittels CT- oder Biopsie-Nachweis eines Rezidivs oder einer Metastase angenommen. Das Lymphgewebe der Patienten mit pN0 Status wurde

immunohistochemisch mit Anti-Zytokeratin-Antikörpern untersucht und bei 13,3% fand man okkulte positive Lymphknoten. Die progressfreien Überlebensraten nach 10 Jahren lagen bei Vorliegen von okkulten Mikrometastasen bei 39%, von Lymphknotenbefall bei 31% und ohne Nachweis von Lymphknoteninvasion bei 64%. Patienten mit okkulten positiven Lymphknoten hatten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko, Männer mit Lymphknoteninvasion ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für einen PSA-Progress im Vergleich mit negativen Lymphknotenstatus. Der Gleason-Score, das Tumorstadium und die Anwesenheit von okkulten Mikrometastasen waren signifikant mit dem Gesamt-Überleben assoziiert. Hierbei hatten aber Patienten mit Lymphknotenbefall eine höhere Gesamt-Überlebensrate gegenüber solchen mit okkulten Mikrometastasen durch die zusätzliche adjuvante AHT. Die Autoren beschrieben auch einen Zusammenhang von präoperativen Variablen und dem Lymphknotenstatus. Während das Patientenalter keinen Einfluss zeigte, konnten höhere Gleason-Scores (8-10) und Tumorstadien  $>pT3b$  bei Patienten mit Mikrometastasen und Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Der Einfluss des PSA-Werts war in dieser Arbeit nur begrenzt beurteilbar, da vor 1988 keine prä- bzw. postoperative PSA-Evaluation möglich war.

In unserer Studie wurde das Ausmaß des Bestrahlungsfeldes und die Dosis nicht dokumentiert, weshalb zur Auswirkung der adjuvanten Radiatio auf das progressfreie Überleben keine Aussage getroffen werden kann. Man weiss, dass vor allem Patienten mit hohen Tumorstadien und positiven Schnitträndern (R1) am meisten von der Bestrahlung des ganzen Beckens im Vergleich zur gezielten Prostata-Bestrahlung profitieren [82].

Die einzige Arbeit, die explizit die Rolle der adjuvanten Radiotherapie bei lymphknotenpositiven Patienten überprüfte, erschien 2009 im European Journal of Urology. Da Pozzo und Kollegen [35] untersuchten das Langzeit-PSA progressfreie und das tumorspezifische Überleben bei 250 Patienten, die zwischen 1988 und 2002 radikal prostatektomiert wurden und eine erweiterte Lymphadenektomie erhielten. Hierbei ist Lymphknotengewebe in der Fossa obturatoria, entlang der äußeren Iliakalgefäße bis zur Bifurkation der Arteria iliaca communis sowie der Arteria hypogastrica entfernt worden.

51,6% aller Männer erhielten im Anschluss eine Kombination aus Hormonentzug und Bestrahlung (Gruppe 1), wobei das Zielvolumen die Prostataloge und das periprostatistische Gewebe einschloss. 48,4% erhielten nur eine AHT (Gruppe 2). Die

Einteilung in eine der beiden Gruppen erfolgte nach eingehender Beratung gemeinsam durch Patient und behandelnden Arzt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 66 Jahren, der PSA-Wert bei 15,6 ng/ml. Mehr als 90% aller Patienten wiesen ein Tumorstadium  $\geq$  pT3 auf. Es wurde im Median ein positiver Lymphknoten reseziert. Zwischen den beiden Gruppen bestand hinsichtlich des PSA-Wertes und des Gleason-Scores kein Unterschied, auch war die Anzahl an Lymphknotenmetastasen gleich. Die Männer in der ersten Gruppe waren jedoch deutlich jünger (64,8 Jahre vs. 67,1 Jahre), hatten aber häufiger höhere Tumorstadien  $>$  pT4 als in Gruppe 2. Bei einem Follow-up im Median von 95,9 Monaten waren nach 5 Jahren 73% der Patienten nach adjuvantem Hormonentzug und Bestrahlung und 65% der Männer nach alleiniger antihormoneller Behandlung ohne Nachweis eines PSA-Anstiegs. Nach 10 Jahren betragen die Raten jeweils 51% und 41%. Die CSS-Raten betragen für Gruppe 1 nach 5 Jahren 88% und 81% für Gruppe 2. Im 10-Jahresintervall war mit 70% bzw. 71% die Wahrscheinlichkeit in beiden Gruppen annähernd gleich, am Prostatakarzinom zu versterben. Der prognostische Nutzen einer zusätzlichen Bestrahlung wird in der Behandlung von hormonrefraktären Prostatakarzinomen gesehen [124].

In univariante Cox-Regressionsmodellen der Studie von da Pozzo und Kollegen [35] waren das Tumorstadium, der Gleason-Score und die Anzahl der positiven Lymphknoten signifikante Prädiktoren für das progressfreie Überleben. Nach multivariater Analyse waren nur noch die Anzahl der Lymphknotenmetastasen und interessanterweise die Radiotherapie mit einem P-Wert von 0,002 unabhängige Faktoren zur Vorhersage des Gesamtüberlebens. In der Arbeit von Da Pozzo et al. [35] wurden alle Patienten mit einem Nachsorgezeitraum von  $<$  5 Jahren ausgeschlossen. Somit bleibt unklar, wie viele von diesen Patienten trotz adjuvanter Bestrahlung einen Tumorprogress aufwiesen oder am PCa verstarben. Auch oblag die Entscheidung über die Indikation der Radiotherapie, die Dauer der antihormonellen Behandlung oder das Ausmaß des Bestrahlungsfeldes bei jedem Patienten individuell dem Urologen bzw. Strahlentherapeuten.

Viele Studien beschäftigten sich mit der Erkennung von Patienten mit geringem Risiko für regionäre Metastasierung anhand präoperativer Faktoren, um bei ihnen auf ein operatives Lymphknotenstaging mit erhöhter Morbidität und Kosten, bzw. Zeitaufwand verzichten zu können.

Cagiannos, Kattan et al. [24] entwickelten 2003 in einem großen Kollektiv von 5510 Patienten, davon 3,7% (n= 206) mit positivem Lymphknotenstatus, ein Nomogramm, basierend auf den präoperativen Variablen Tumorstadium, Gleason-Score und PSA-Wert bei Diagnose ( $p < 0,001$ ), zur Prognose der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Prostatakarzinom einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen wird.

Bei einer Wahrscheinlichkeit für positive Lymphknoten mit einem Cutoff von 3%, könnte in 66,8% der Fälle eine PLND unterbleiben, 98,5% der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und 73% aller Männer mit Lymphknotenbefall könnten richtig identifiziert werden. Senkte man diesen Cutoff-Wert auf 1,5%, würden 99,1% der Patienten mit pN0- und 94% mit pN1-Status richtig erkannt. Auf eine PLND könnte nur mehr bei 26,6% der Patienten verzichtet werden. Ein niedriger Cutoff erkennt also mehr Patienten mit Lymphknotenbefall mit der Konsequenz, dass natürlich häufiger eine Lymphadenektomie durchgeführt werden muss. Die Autoren schlugen daher vor, bei einer Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenpositivität zwischen 1,5% und 3% auf eine Dissektion zu verzichten. Sie sehen die Ergebnisse durch die große Patientenanzahl und den multi-zentrischen Studienaufbau prädestiniert für eine Generalisierung und durch Verwendung von präoperativen Faktoren hilfreich zur breiten Anwendung.

In Studien von Bluestein und Kollegen [11] konnte eine PLND bei 25% aller Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom unterbleiben, wenn eine falsch-negative Rate von 3% in Kauf genommen wurde. Laut Bishoff et al. [10] durften 20% der Männer von der Lymphadenektomie ausgeschlossen werden, wenn die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasierung bei  $< 2\%$  lag. Sogar 51% Ausschluss von einer PLND wurde erzielt bei einer Wahrscheinlichkeit  $< 5\%$ .

Partin [94] et al. erarbeiteten anhand der gleichen präoperativen Parameter Tabellen zur Erkennung von Patienten mit geringem Risiko für Lymphknotenbefall. Das Auftreten von positiven Lymphknoten wird bei Organbegrenzung des Tumors, PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml und einem Gleason-Score  $\leq 6$  auf 0% - 3% eingeschätzt. Bei 82,8% der Patienten wurde eine Wahrscheinlichkeit von  $< 10\%$  kalkuliert. Beissner et al. [6] fanden heraus, dass die Tabellen somit sensitiver für die Identifikation von Lymphknotenmetastasen sind als Schnellschnittbiopsien im Rahmen der Lymphadenektomie.

Im Vergleich mit den Tabellen ist das Cagiannos-Kattan-Nomogramm in seiner Genauigkeit jedoch überlegen. Wenn beispielsweise gemäß den Partin-Tabellen

41,2% der Patienten keine Dissektion benötigen, würden 15% der Männer mit Lymphknotenmetastasen verfehlt. Laut Cagiannos und Kattan könnten sogar 47,7% aller Patienten auf die PLND verzichten, aber nur 12,1% derer mit positiven Lymphknoten würden somit nicht identifiziert.

In allen Arbeiten waren die Nomogramme bzw. Tabellen am präzisesten, wenn das Risiko für Lymphknotenmetastasen  $< 10\%$  war. Mit höherem Risiko für Lymphknotenpositivität zeigte sich die Tendenz, die tatsächliche Wahrscheinlichkeit zu unterschätzen.

Weckermann und Mitarbeiter [118] untersuchten 2006 die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei 474 Patienten der "low-risk"-Gruppe mit Tumorstadium  $< pT2$ , PSA-Werten  $\leq 10$  ng/ml und Gleason-Scores  $\leq 6$  und ihren Einfluss auf das PSA-progressfreie Überleben. Zwischen 1998 und 2004 unterzogen sich die Patienten einer radikalen Prostatektomie und einer radioaktiv-gestützten Sentinel-Lymphadenektomie. Es folgte keine adjuvante Therapie. Dieses Verfahren mit einer Sensitivität von 96% für Lymphknotenmetastasen wurde von Wawroschek et al. [116] entwickelt. Einen Tag vor der Operation wird unter sonographischer Kontrolle transrektal Technetium<sup>99m</sup> in die Prostata injiziert. Die Radioaktivität in den Lymphknoten wird dann während der RPX mittels Gamma-Probe gemessen.

Nur 2,8% der Patienten wiesen einen positiven Lymphknotenstatus auf. Ein Nachteil der Sentinel-Dissektion sowie ein möglicher Grund für die geringe Inzidenz an positiven Lymphknoten ist die Tatsache, dass die Gamma-Probe in engem Kontakt mit dem Gewebe sein muss, um ein gutes Signal zu erhalten. Lymphknoten ausserhalb dieses Areals können so verfehlt werden. Des Weiteren kann die Technetium-Aufnahme in vielen lymphknoten-positiven Prostatakarzinomen vermindert oder ganz inhibiert sein, so dass mehr als ein Drittel aller Lymphknotenmetastasen nicht detektiert werden können [50].

Das mediane Patientenalter lag bei 64,5 Jahren, der Nachsorgezeitraum im Median bei 24,3 Monaten. Nach 5 Jahren waren 40% ohne PSA-Progress, hier definiert als Anstieg  $> 0,4$  ng/ml, während es in der pN0 Gruppe 60% waren. Die progressfreien Überlebensraten waren in unserem Kollektiv mit 42% für pN1 gleichwertig, mit 74% für Patienten ohne regionäre Metastasierung günstiger, zumal ein PSA Progress schon bei  $\geq 0,2$  ng/ml vorlag.

Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Arbeiten konnte hier keine Korrelation von Anzahl an positiven Lymphknoten und PSA-Progress ermittelt werden.

In vorliegender Studie wurden ebenfalls präoperative sowie klinisch-pathologische Risikofaktoren für das Auftreten von Lymphknotenbefall evaluiert. Der Anteil an Patienten mit positiven Lymphknoten im organbegrenzten Stadium  $\leq$  pT2 lag bei 2,5%, Männer mit Gleason-Score  $\leq$  6 wiesen in 2,4% der Fälle einen Lymphknotenbefall auf. Wenn ein PSA-Wert bei Diagnose von  $\leq$  4,0 ng/ml vorlag, hatten 4,0% der Patienten Lymphknotenmetastasen. Dies entspricht etwa den Ergebnissen der Augsburger Studie [118] und der Partin-Tabellen [94] mit einer Inzidenz  $\leq$  3% bei Vorliegen der genannten Kriterien.

Im Jahr 2008 veröffentlichten Pettus et al. [96] eine Risikostratifizierung für Lymphknotenbefall beim PCa. Insgesamt hatten 5,7% (43/760) Lymphknotenmetastasen, wobei die Entscheidung über das Ausmaß der PLND vom einzelnen Chirurgen festgelegt wurde. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten wurde nicht dokumentiert. Es erfolgte eine Einteilung in eine Gruppe mit geringem Risiko, basierend auf den Kriterien PSA-Wert  $\leq$  10 ng/ml, Gleason-Score  $\leq$  6 und pT-Stadium  $\leq$  pT2a, eine mit intermediärem Risiko mit PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml, Gleason-Score = 7 und Stadium pT2b. Die Gruppe mit hohem Risiko für positiven Lymphknotenstatus setzte sich zusammen aus einem PSA-Wert  $>$  20 ng/ml, Gleason  $\geq$  8 und Tumorstadium  $>$  pT2c. Der mediane PSA-Wert lag in der 1. Gruppe bei 5,9, in der 2. Gruppe bei 9,5 und in der 3. Gruppe bei 17,6 ng/ml. Mit einer falsch negativen Rate von 1,3% waren 49,2% aller Patienten der "low-risk"-Gruppe zuzuordnen, 36,8% der Gruppe mit intermediärem Risiko und nur 13,9% der "high-risk"-Gruppe. Die 5-Jahre PSA progressfreien Überlebensraten betrugen für die einzelnen Gruppen jeweils 92%, 79% und 60%.

In unserer bedeutend größeren Studie lag der Anteil an Patienten mit Lymphknotenbefall fast doppelt so hoch, wobei der Grad der Lymphknotendisektion gleichfalls je nach Operateur variierte. Auch der PSA-Wert bei Diagnose lag im Median bei 17,0 ng/ml und entspricht damit dem Wert in der Hochrisiko-Gruppe von Pettus et al.

Obwohl in vorliegender Arbeit keine Einteilung in Risikogruppen erfolgte, lässt sich doch feststellen, dass mit zunehmenden PSA-Werten, Gleason-Score und Tumorstadien der Anteil an Männern mit Lymphknotenmetastasen dramatisch ansteigt. Somit wäre im Gegensatz zu Pettus et al. nicht die Gruppe mit geringem Risiko, sondern die Hochrisiko-Gruppe die weitaus häufigste in unserem Kollektiv. Dies wird auch unterstrichen im Hinblick auf die progressfreie Überlebensrate nach 5



Jahren, die in unserer Arbeit insgesamt 52% beträgt und damit gut mit den 60% von Pettus Hochrisiko-Patienten, nicht aber mit den 92% der "low-risk"-Gruppe vergleichbar ist.

Die Autoren folgerten aus ihrer Arbeit, dass eine Lymphknotendissektion für Patienten aus der Gruppe mit geringem Risiko verzichtbar ist.

Unterstützt wird dieser Vorschlag von der Arbeitsgruppe um Bhatta-Dhar [9], die in ihrer Studie an 336 Patienten mit geringem Risiko für Lymphknotenbefall die Auswirkung einer Lymphadenektomie auf das progressfreie Überleben untersuchten. Eine Untergruppe von Patienten erhielt eine PLND, dabei wurde in nur 0,7% eine regionäre Metastasierung entdeckt. Die progressfreie Überlebensrate nach 6 Jahren betrug 86%. Die zweite Gruppe musste sich keiner PLND unterziehen. Nach 6 Jahren war sogar bei 88% kein PSA-Progress nachzuweisen. Ihr Fazit lautete, dass eine Lymphadenektomie bei Patienten mit geringem Risiko für Lymphknotenbefall sicher unterbleiben kann. Die Rate an Komplikationen beträgt etwa 1%, daher wäre die Wahrscheinlichkeit höher, dass Komplikationen auftreten als dass positive Lymphknoten gefunden würden (1% vs. 0,7%).

Eine Schwäche vieler Risikostratifizierungen liegt darin, dass sie auf einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für PSA-Progress basieren, nicht aber auf der Wahrscheinlichkeit für klinischen Progress oder tumorspezifische Mortalität. Wie bereits erwähnt, kann ein PSA-Progress einen höchst variablen Verlauf nehmen, der nicht immer in Symptomen oder gar Tod endet [44]. Des Weiteren basieren die meisten Nomogramme auf Werten einer limitierten Version der Lymphadenektomie, was ihre Aussagekraft einschränkt, da bei erweiterter PLND die wahre Inzidenz an Lymphknotenmetastasen viel höher wäre [21, 56]. Auch wurden in den meisten Arbeiten Männer mit neoadjuvanter Therapie, meist "high-risk-Patienten" mit fortgeschrittenen, schlecht differenzierten Tumoren von der Studie ausgeschlossen, was eine Selektion hin zu Patienten mit geringem Risiko für Lymphknotenbefall zur Folge hatte [109].

Während der Nutzen einer Lymphadenektomie für "low-risk"-Patienten ganz in Frage gestellt wird, hat sich für die Behandlung von Männern mit hohem Risiko für Lymphknotenmetastasen die Erkenntnis durchgesetzt, dass für die Prognose eine erweiterte PLND nach radikaler Prostatektomie das optimale Verfahren darstellt [22]. Ziel der Lymphknotendissektion ist es nicht nur herauszufinden, wie viele positive Lymphknoten ein Patient hat, sondern so viele wie möglich zu entfernen. Durch die

Nomogramme kann nur die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von regionärer Metastasierung berechnet werden, der Nutzen für den Patienten bleibt daher fraglich [22].

Die Definition des hohen Risikos ist jedoch nicht einheitlich. Laut den AUA Leitlinien von 2007 [112] haben Patienten ein hohes Risiko für Lymphknotenbefall, wenn sie folgende Kriterien aufweisen: PSA-Wert  $\geq 20$  ng/ml, Gleason-Score 8-10 und T-Stadium  $> pT2c$ . Das höchste Risiko für die tumorspezifische Mortalität besteht, wenn alle drei Faktoren erfüllt sind. Eine Schwäche dieser Klassifikation liegt jedoch darin, dass alle Faktoren ohne Differenzierung gleich gewichtet werden. So wird beispielsweise ein pT3a-Stadium und ein PSA-Wert von 22 ng/ml gleich gewertet wie ein pT4- Stadium und ein PSA-Wert von 87 ng/ml (2 von 3 Faktoren erfüllt) [123].

D'Amico [36] und Carter et al. [28] hingegen verweisen darauf, dass die PSA-Dynamik spezifisch für das Prostatakarzinom ist. Sie bewerten eine schnelle PSA-Verdopplungszeit ( $< 12$  Monate) und die PSA-Velocity  $> 2$  ng/ ml/Jahr postoperativ mit einem 7,3–9,8-fach erhöhten Risiko für die tumorspezifische Mortalität als wichtigste Prognosefaktoren.

Wie bereits erwähnt, haben viele Studien eine Korrelation von erhöhter Anzahl an entfernten Lymphknoten durch erweiterte PLND und signifikant verbesserten progressfreien Überlebensraten bei Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall gefunden [63, 80]. Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ist dies begründet durch die Entfernung von Mikrometastasen, die durch Routine-Histologieuntersuchungen unentdeckt blieben [91]. Bis zu 30% okkulte Metastasen konnten so in pathologisch lymphknoten-negativen Patienten identifiziert werden [85]. Allein eine Arbeit von Di Marco et al. [39] konnte keinen Unterschied in den Überlebensraten bei Standard-PLND im Vergleich zur erweiterten Methode erkennen. Nachteil dieser Studie war aber, dass Daten der erweiterten PLND zwischen 1987 und 1989 erhoben wurden, also in der „Vor-PSA-Ära“ mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien, was natürlich die Prognose negativ beeinflusste. Sie wurden verglichen mit Ergebnissen der Standard-Dissektion zwischen 1999 und 2000 mit weit besseren Überlebensraten durch frühere Diagnose des Prostatakarzinoms.

Die radikale Prostatektomie ist mittlerweile als Standardtherapie bei PCa-Patienten mit geringem bzw. intermediärem Risiko etabliert, bei „Hochrisiko“-Patienten sind viele Urologen jedoch wegen der oft technisch schwierigeren Operation zögerlich mit

der Indikation der RPX, obwohl diese Patienten am meisten von einer effektiven Lokalthherapie profitieren [1]. Mehrere Studien konnten jedoch keine höheren Komplikationsraten als bei Patienten der "low-risk"-Gruppe nachweisen [7, 77].

Ziel der radikalen Prostatektomie sollte daher immer die komplette Entfernung des Tumors mit negativen Schnitträndern sein, da eine inkomplette Tumorresektion mit einem 4-fach erhöhten Risiko für PSA Progress einhergeht, sowie die vollständige Erhaltung von Kontinenz und Potenz. Nach Yossepowitch et al. [123] sind bei Hochrisiko-PCa Patienten eine radikale Prostatektomie und eine erweiterte Lymphadenektomie zwingend erforderlich.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein positiver Lymphknotenstatus sich negativ auf die progressfreien Überlebensraten auswirkt. Im Gegensatz zu Patienten ohne Lymphknotenmetastasen wies in der Gruppe pN1 das pT-Stadium keine prognostische Bedeutung auf. Die Familienanamnese hingegen beeinflusste in beiden untersuchten Patientengruppen pN0 und pN1 nicht das rezidivfreie Überleben. Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (Gleason-Score  $\geq 8$ ) hatten vor allem in der Langzeit-Prognose nach 10 Jahren die schlechtesten Überlebensraten. Der adjuvante Hormonentzug zeigte sich bei Patienten mit Lymphknotenbefall einer alleinigen Prostatektomie deutlich überlegen und sollte besonders in dieser Patientengruppe als Standardtherapie eingesetzt werden. Hierbei ist die Anzahl befallener Lymphknoten für die Indikation und den Zeitpunkt der AHT zu berücksichtigen.

Limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit war zum einen die aufgrund des Studiendesigns deutschlandweite Rekrutierung der Probanden. Dadurch kam zwar im Vergleich zu anderen Studien eines der größten Kollektive mit über 800 Patienten mit Lymphknotenmetastasen zustande, die Auswahl des Operateurs und eine damit verbundene möglichst standardisierte Durchführung der Lymphadenektomie mit festgelegtem Ausmaß des Verfahrens (Standard vs. erweitert) konnte jedoch nicht beeinflusst werden. Daher war es hierbei nicht möglich, die Anzahl an entfernten sowie an positiven Lymphknoten zu dokumentieren und ihren wichtigen Einfluss auf die PSA progressfreien Überlebensraten zu untersuchen. Ebenfalls lagen die Indikation und der Zeitpunkt für den adjuvanten Hormonentzug individuell im Ermessen des jeweils behandelnden Arztes, was einen direkten Vergleich mit vielen Studien erschwerte.

Ein weiterer Grund, der die Beurteilung des pT-Stadiums sowie des Differenzierungsgrades des Tumors beeinflusst haben könnte, ist die Tatsache, dass die Prostatastanzbiopsien von unterschiedlichen Pathologen beurteilt wurden.

In zukünftigen Studien sollten diese Faktoren in einem monozentrischen Studienaufbau berücksichtigt werden. Viel versprechend wäre es zudem, bei einer längeren Nachbeobachtungszeit, den Einfluss des Lymphknotenstatus auf die tumorspezifische Mortalität zu untersuchen, die spezifischere Rückschlüsse erlaubt als der hier verwendete PSA-Progress. Bei einem Follow-up von 2,95 Jahren im Median war dies aufgrund der geringen Zahl an Patienten, die am Prostatakarzinom verstarben, in vorliegender Arbeit jedoch nicht möglich.

Des Weiteren sollten Parameter analysiert werden, die in einigen Studien bereits als Risikofaktoren für die tumorspezifische Mortalität ermittelt wurden und bei der nächsten Revision für die Stratifizierung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen in die TNM-Klassifikation aufgenommen werden sollen [19]. Hierbei sind vor allem die Anzahl an positiven Lymphknoten mit einem Cutoff-Wert von  $\leq 2$  und der Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase mit einem Cutoff  $\leq 10$  mm zu nennen.

Die Therapie von Patienten mit positiven Lymphknoten wird weiterhin kontrovers diskutiert. Aufgrund sich widersprechender Studienergebnisse sprach die *American Society of Clinical Oncology Practice Guidelines* 2006 keine spezielle Empfehlung für den optimalen Zeitpunkt des Hormonentzugs aus [122].

## 5. Zusammenfassung

Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen ist aufgrund der früheren Diagnose seit Einführung der PSA-Untersuchung zurückgegangen. Obwohl ein positiver Lymphknotenstatus die Prognose von Patienten nach radikaler Prostatektomie nachteilig beeinflusst, konnten in den meisten aktuellen Studien viel versprechende Langzeit-Überlebensraten ungeachtet eines adjuvanten Behandlungsschemas ermittelt werden.

Die optimale Therapie dieser Patienten wird daher weiterhin kontrovers diskutiert. Ist in der Vergangenheit intraoperativ ein Lymphknotenbefall nachgewiesen worden, wurde die radikale Prostatovesikulektomie (RPX) abgebrochen und mit einem Hormonentzug (AHT) weiterbehandelt. Während einige Urologen die alleinige Operation bevorzugen, beschreiben weitere Arbeiten wiederum hervorragende Resultate bezüglich der Überlebensraten nach RPX und adjuvanter AHT oder Bestrahlung.

Eine wichtige Feststellung der letzten Jahre ist, dass nicht alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen das gleiche Risiko für Progress oder tumorspezifische Mortalität aufweisen. Männer mit geringem Ausmaß von Lymphknotenbefall haben eine extrem günstige Langzeit-Prognose, die signifikant jene von Patienten mit ausgedehntem Befall übersteigt.

Trotz dessen hat die Anzahl der positiven Lymphknoten als Risikofaktor für lymphknotenpositive Patienten noch keinen Einzug in die TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) von 2002 gefunden. Diese Männer werden weiterhin einfach als pN0 oder pN1 klassifiziert, was für die Prognosebestimmung fehlerhaft sein könnte, da der Grad des Lymphknotenbefalls hierbei nicht berücksichtigt wird.

Die Schlüsselrolle der pelvinen Lymphknotendisektion (PLND) steht ebenfalls im Zentrum der wissenschaftlichen Diskussion. Zweifellos erlaubt eine erweiterte PLND als Staging-Verfahren die präziseste Aussage über das Ausmaß und die Lokalisation der Erkrankung und hat sogar durch die daraus folgende Therapieentscheidung Einfluss auf die Prognose. Dieser günstige Einfluss wird jedoch bei Männern mit geringem Risiko für Lymphknotenbefall durch die Komplikationsrate ausgeglichen, wodurch dieses Verfahren bei solchen Patienten in Frage gestellt wird. "High-risk"-

Patienten hingegen würden am meisten von einer erweiterten Lymphadenektomie profitieren.

Des Weiteren wurde die präoperative Diagnose von Lymphknotenmetastasen durch Entwicklung von prädiktiven Nomogrammen verbessert und so die Operationsrisiken und -kosten minimiert. Diese helfen die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenbefall individuell für jeden Patienten durch Vergabe von Punkten für spezielle Risikofaktoren (PSA-Wert bei Diagnose, Gleason-Score und Tumorstadium) zu berechnen. Da jedoch die meisten dieser Nomogramme auf der Standard-PLND basieren, ist ihre Präzision fraglich, da durch das limitierte Resektionsgebiet die wahre Inzidenz von positiven Lymphknoten nicht hinreichend wiedergegeben wird.

In vorliegender Arbeit an 8138 Patienten nach RPX und PLND hatten 10% Lymphknotenmetastasen. Als klinisch-pathologische Faktoren sind der PSA-Wert bei Diagnose, das Patientenalter, die Familienanamnese, das Tumorstadium, der Gleason-Score sowie die Art der adjuvanten Therapie zur Analyse herangezogen worden. Das Ziel der Studie bestand darin, die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen auf das PSA progressfreie Überleben zu untersuchen und festzustellen, welche Faktoren im Zusammenhang mit einem positiven Lymphknotenstatus stehen. Darüber hinaus galt es, den Einfluss einer adjuvanten Therapie (AHT, Radiatio) auf die progressfreien Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren zu ermitteln.

Das durchschnittliche Patientenalter zeigte in den beiden Gruppen pN0 und pN1 mit ca. 64 Jahren keinen Unterschied, während der mediane PSA-Wert bei Diagnose in der pN1 Gruppe mit 29,5 ng/ml im Vergleich zu 11,8 ng/ml in der pN0 Gruppe deutlich erhöht war. Patienten mit sporadischem bzw. familiärem Prostatakarzinom waren in beiden Untersuchungsgruppen annähernd gleichmäßig verteilt. Hingegen stieg bei organüberschreitenden ( $> pT3$ ) sowie schlecht differenzierten Tumoren (Gleason-Score  $> 8$ ) der Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen stark an. Ein positiver Lymphknotenstatus hatte deutlichen Einfluss auf die progressfreie Überlebensrate der Patienten (50% für pN0 vs. 31% für pN1 nach 10 Jahren).

Im Gegensatz zur Gruppe pN0 konnte bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen kein Einfluss des pT-Stadiums auf das rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren nachgewiesen werden (30% für  $\leq pT2$  vs. 31% für  $\geq pT3$ ). Des Weiteren wirkte sich die Familienanamnese nicht auf die Langzeit-Prognose der Patienten aus. Naturgemäß war hingegen bei schlecht differenzierten Karzinomen (Gleason-Score  $>$

8) der Anteil der Patienten ohne PSA Progress nach 10 Jahren sehr gering (20% für pN0 vs. 11% für pN1). Hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit erwies sich bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen der adjuvante Hormonentzug der alleinigen Operation deutlich überlegen (45% vs. 18% nach 10 Jahren) und sollte als integraler Bestandteil im Behandlungsschema dieser Patienten angesehen werden. Wichtig für die Prognose sowie die Indikation und den Zeitpunkt der AHT ist es zukünftig die Anzahl der betroffenen Lymphknoten zu ermitteln, zumal das pT-Stadium bei lymphknotenpositiven Patienten und die Familienanamnese keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Albertsen, P. C., Hanley, J. A., Fine, J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*. 293 (2005) 2095-2101
- [2] Allaf, M. E., Palapattu, G. S., Trock, B. J., Carter, H. B., Walsh, P. C. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 172 (2004) 1840-1844
- [3] Aus, G., Nordenskjold, K., Robinson, D., Rosell, J., Varenhorst, E. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol*. 43 (2003) 627-631
- [4] Azzouzi, A. R., Valeri, A., Cormier, L., Fournier, G., Mangin, P., Cussenot, O. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology*. 61 (2003) 1193-1197
- [5] Bader, P., Burkhard, F. C., Markwalder, R., Studer, U. E. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol*. 169 (2003) 849-854
- [6] Beissner, R. S., Stricker, J. B., Speights, V. O., Coffield, K. S., Spiekerman, A. M., Riggs, M. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urology*. 59 (2002) 721-725
- [7] Berglund, R. K., Jones, J. S., Ulchaker, J. C., Fergany, A., Gill, I., Kaouk, J., Klein, E. A. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology*. 67 (2006) 1253-1256
- [8] Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. v. (Hrsg). Berlin, 2010



- [9] Bhatta-Dhar, N., Reuther, A. M., Zippe, C., Klein, E. A. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology*. 63 (2004) 528-531
- [10] Bishoff, J. T., Reyes, A., Thompson, I. M., Harris, M. J., St Clair, S. R., Gomella, L., Butzin, C. A. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology*. 45 (1995) 270-274
- [11] Bluestein, D. L., Bostwick, D. G., Bergstralh, E. J., Oesterling, J. E. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol*. 151 (1994) 1315-1320
- [12] Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Partin, A. W., Walsh, P. C., Kattan, M. W., Scardino, P. T., Montie, J. E., Pearson, J. D., Slezak, J. M., Zincke, H. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 164 (2000) 1591-1595
- [13] Boorjian, S. A., Thompson, R. H., Siddiqui, S., Bagniewski, S., Bergstralh, E. J., Karnes, R. J., Frank, I., Blute, M. L. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 178 (2007) 864-870; discussion 870-861
- [14] Boormans, J. L., Wildhagen, M. F., Bangma, C. H., Verhagen, P. C., van Leenders, G. J. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU Int*. 102 (2008) 1589-1593
- [15] Bravo, M. P., Castellanos, E., del Rey Calero, J. Dietary factors and prostatic cancer. *Urol Int*. 46 (1991) 163-166

[16] Briganti, A., Blute, M. L., Eastham, J. H., Graefen, M., Heidenreich, A., Karnes, J. R., Montorsi, F., Studer, U. E. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* (2009)

[17] Briganti, A., Chun, F. K., Karakiewicz, P. I., Rigatti, P., Montorsi, F. Is node-positive prostate cancer always a systemic disease? *Eur Urol.* 54 (2008) 243-246

[18] Briganti, A., Chun, F. K., Salonia, A., Gallina, A., Farina, E., Da Pozzo, L. F., Rigatti, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P. I. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 98 (2006) 788-793

[19] Briganti, A., Karnes, J. R., Da Pozzo, L. F., Cozzarini, C., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Freschi, M., Doglioni, C., Fazio, F., Rigatti, P., Montorsi, F., Blute, M. L. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol.* 55 (2009) 261-270

[20] Bruner, D. W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J., Engstrom, P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 107 (2003) 797-803

[21] Burkhard, F. C., Bader, P., Schneider, E., Markwalder, R., Studer, U. E. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection. *Eur Urol.* 42 (2002) 84-90; discussion 90-82

[22] Burkhard, F. C., Studer, U. E. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol.* 26 (2008) 231-236

- [23] Cadeddu, J. A., Partin, A. W., Epstein, J. I., Walsh, P. C. Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology*. 50 (1997) 251-255
- [24] Cagiannos, I., Karakiewicz, P., Eastham, J. A., Ohori, M., Rabbani, F., Gerigk, C., Reuter, V., Graefen, M., Hammerer, P. G., Erbersdobler, A., Huland, H., Kupelian, P., Klein, E., Quinn, D. I., Henshall, S. M., Grygiel, J. J., Sutherland, R. L., Stricker, P. D., Morash, C. G., Scardino, P. T., Kattan, M. W. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 170 (2003) 1798-1803
- [25] Carter, B. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Walsh, P. C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89 (1992) 3367-3371
- [26] Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., Steinberg, G. D., Childs, B., Isaacs, W. B., Walsh, P. C. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 150 (1993) 797-802
- [27] Carter, B. S., Steinberg, G. D., Beaty, T. H., Childs, B., Walsh, P. C. Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv*. 11 (1991) 5-13
- [28] Carter, H. B., Ferrucci, L., Kettermann, A., Landis, P., Wright, E. J., Epstein, J. I., Trock, B. J., Metter, E. J. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 98 (2006) 1521-1527
- [29] Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., deKernion, J. B., Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., Dalkin, B. L. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 151 (1994) 1283-1290

- [30] Chan, J. M., Stampfer, M. J., Ma, J., Gann, P. H., Gaziano, J. M., Giovannucci, E. L. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 74 (2001) 549-554
- [31] Cheng, L., Slezak, J., Bergstralh, E. J., Cheville, J. C., Sweat, S., Zincke, H., Bostwick, D. G. Dedifferentiation in the metastatic progression of prostate carcinoma. *Cancer.* 86 (1999) 657-663
- [32] Cheng, L., Zincke, H., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Scherer, B., Bostwick, D. G. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer.* 91 (2001) 66-73
- [33] Conrad, S., Graefen, M., Pichlmeier, U., Henke, R. P., Erbersdobler, A., Hammerer, P. G., Huland, H. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol.* 167 (2002) 521-525
- [34] Conrad, S., Graefen, M., Pichlmeier, U., Henke, R. P., Hammerer, P. G., Huland, H. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol.* 159 (1998) 2023-2029
- [35] Da Pozzo, L. F., Cozzarini, C., Briganti, A., Suardi, N., Salonia, A., Bertini, R., Gallina, A., Bianchi, M., Fantini, G. V., Bolognesi, A., Fazio, F., Montorsi, F., Rigatti, P. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol.* 55 (2009) 1003-1011
- [36] D'Amico, A. V., Chen, M. H., Catalona, W. J., Sun, L., Roehl, K. A., Moul, J. W. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or external beam radiation therapy in men with 1 or more high-risk factors. *Cancer.* 110 (2007) 56-61
- [37] D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Weinstein, M., Tomaszewski, J. E., Schultz, D., Rhude, M., Rocha, S., Wein, A., Richie, J. P. Predicting prostate

specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 166 (2001) 2185-2188

[38] Daneshmand, S., Quek, M. L., Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cai, J., Pinski, J., Skinner, E. C., Skinner, D. G. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol.* 172 (2004) 2252-2255

[39] DiMarco, D. S., Zincke, H., Sebo, T. J., Slezak, J., Bergstralh, E. J., Blute, M. L. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 173 (2005) 1121-1125

[40] Ferrari, A. C., Stone, N. N., Eyler, J. N., Gao, M., Mandeli, J., Unger, P., Gallagher, R. E., Stock, R. Prospective analysis of prostate-specific markers in pelvic lymph nodes of patients with high-risk prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 89 (1997) 1498-1504

[41] Fleischmann, A., Schobinger, S., Schumacher, M., Thalmann, G. N., Studer, U. E. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate.* 69 (2009) 352-362

[42] Fornara, P., Jurczok, A. [PSA related screening of prostate cancer. Panic or improvement?]. *Aktuelle Urol.* 35 (2004) 43-48

[43] Fowler, J. E., Jr., Whitmore, W. F., Jr. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. *Cancer.* 47 (1981) 2941-2945

[44] Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C., Partin, A. W. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama.* 294 (2005) 433-439

- [45] Frohmuller, H. G., Theiss, M., Manseck, A., Wirth, M. P. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol.* 27 (1995) 202-206
- [46] Gann, P. H., Hennekens, C. H., Stampfer, M. J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *Jama.* 273 (1995) 289-294
- [47] Gervasi, L. A., Mata, J., Easley, J. D., Wilbanks, J. H., Seale-Hawkins, C., Carlton, C. E., Jr., Scardino, P. T. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol.* 142 (1989) 332-336
- [48] Graefen, M., Karakiewicz, P. I., Cagiannos, I., Klein, E., Kupelian, P. A., Quinn, D. I., Henshall, S. M., Grygiel, J. J., Sutherland, R. L., Stricker, P. D., de Kernion, J., Cangiano, T., Schroder, F. H., Wildhagen, M. F., Scardino, P. T., Kattan, M. W. Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 20 (2002) 951-956
- [49] Grimm, M. O., Kamphausen, S., Hugenschmidt, H., Stephan-Odenthal, M., Ackermann, R., Vogeli, T. A. Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation. *Eur Urol.* 41 (2002) 628-634; discussion 634
- [50] Gronau, E., Goppelt, M., Harzmann, R., Weckermann, D. Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Onkologie.* 28 (2005) 361-366
- [51] Haese, A., Epstein, J. I., Huland, H., Partin, A. W. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 95 (2002) 1016-1021
- [52] Han, M., Partin, A. W., Pound, C. R., Epstein, J. I., Walsh, P. C. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical

retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am.* 28 (2001) 555-565

[53] Hankey, B. F., Feuer, E. J., Clegg, L. X., Hayes, R. B., Legler, J. M., Prorok, P. C., Ries, L. A., Merrill, R. M., Kaplan, R. S. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst.* 91 (1999) 1017-1024

[54] Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., de la Rosette, J., Weissleder, R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med.* 348 (2003) 2491-2499

[55] Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., Joniau, S., Matveev, V. B., Schmid, H. P., Zattoni, F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 53 (2008) 68-80

[56] Heidenreich, A., Varga, Z., Von Knobloch, R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 167 (2002) 1681-1686

[57] Hemminki, K., Czene, K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer.* 95 (2002) 1346-1353

[58] Heshmat, M. Y., Kaul, L., Kovi, J., Jackson, M. A., Jackson, A. G., Jones, G. W., Edson, M., Enterline, J. P., Worrell, R. G., Perry, S. L. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate.* 6 (1985) 7-17

[59] Hofer, M. D., Kuefer, R., Huang, W., Li, H., Bismar, T. A., Perner, S., Hautmann, R. E., Sanda, M. G., Gschwend, J. E., Rubin, M. A. Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. *Urology.* 67 (2006) 1016-1021

[60] Horninger, W., Berger, A., Pelzer, A., Klocker, H., Oberaigner, W., Schonitzer, D., Severi, G., Robertson, C., Boyle, P., Bartsch, G. Screening for prostate cancer:

updated experience from the Tyrol study. *Can J Urol.* 12 Suppl 1 (2005) 7-13; discussion 92-13

[61] Huland, H. Radical prostatectomy: options and issues. *Eur Urol.* 39 Suppl 1 (2001) 3-9

[62] Hull, G. W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T. M., Kattan, M. W., Scardino, P. T. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol.* 167 (2002) 528-534

[63] Joslyn, S. A., Konety, B. R. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 68 (2006) 121-125

[64] Kattan, M. W., Eastham, J. A., Stapleton, A. M., Wheeler, T. M., Scardino, P. T. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90 (1998) 766-771

[65] Katz, S., Rosen, M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am.* 44 (2006) 723-734, viii

[66] Kawakami, J., Meng, M. V., Sadetsky, N., Latini, D. M., Duchane, J., Carroll, P. R. Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* 176 (2006) 1382-1386

[67] Klotz, L. H., Goldenberg, S. L., Jewett, M. A., Fradet, Y., Nam, R., Barkin, J., Chin, J., Chatterjee, S. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol.* 170 (2003) 791-794

[68] Kroepfl, D., Loewen, H., Roggenbuck, U., Musch, M., Klevecka, V. Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 97 (2006) 985-991



- [69] Kupelian, P., Katcher, J., Levin, H., Zippe, C., Klein, E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 48 (1996) 249-260
- [70] Kupelian, P., Kuban, D., Thames, H., Levy, L., Horwitz, E., Martinez, A., Michalski, J., Pisansky, T., Sandler, H., Shipley, W., Zelefsky, M., Zietman, A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 61 (2005) 415-419
- [71] Kupelian, P. A., Klein, E. A., Witte, J. S., Kupelian, V. A., Suh, J. H. Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol*. 158 (1997) 2197-2201
- [72] Kupelian, P. A., Kupelian, V. A., Witte, J. S., Macklis, R., Klein, E. A. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol*. 15 (1997) 1478-1480
- [73] Kupelian, P. A., Reddy, C. A., Reuther, A. M., Mahadevan, A., Ciezki, J. P., Klein, E. A. Aggressiveness of familial prostate cancer. *J Clin Oncol*. 24 (2006) 3445-3450
- [74] Lee, K. L., Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D., Presti, J. C., Jr. Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology*. 65 (2005) 311-315
- [75] Link, R. E., Morton, R. A. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 28 (2001) 491-498
- [76] Loblaw, D. A., Virgo, K. S., Nam, R., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E., Mendelson, D. S., Middleton, R., Sharp, S. A., Smith, T. J., Talcott, J., Taplin, M., Vogelzang, N. J., Wade, J. L., 3rd, Bennett, C. L., Scher, H. I. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate

cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 25 (2007) 1596-1605

[77] Loeb, S., Smith, N. D., Roehl, K. A., Catalona, W. J. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 69 (2007) 1170-1175

[78] Luo, J., Zha, S., Gage, W. R., Dunn, T. A., Hicks, J. L., Bennett, C. J., Ewing, C. M., Platz, E. A., Ferdinandusse, S., Wanders, R. J., Trent, J. M., Isaacs, W. B., De Marzo, A. M. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res.* 62 (2002) 2220-2226

[79] Makarov, D. V., Trock, B. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Walsh, P. C., Epstein, J. I., Partin, A. W. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 69 (2007) 1095-1101

[80] Masterson, T. A., Bianco, F. J., Jr., Vickers, A. J., DiBlasio, C. J., Fearn, P. A., Rabbani, F., Eastham, J. A., Scardino, P. T. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 175 (2006) 1320-1324; discussion 1324-1325

[81] McDowell, G. C., 2nd, Johnson, J. W., Tenney, D. M., Johnson, D. E. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology.* 35 (1990) 476-482

[82] McGowan, D. G. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 7 (1981) 1333-1339

[83] Messing, E. M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E. D., Trump, D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 341 (1999) 1781-1788

- [84] Messing, E. M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., di'SantAgnese, P. A., Trump, D. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 7 (2006) 472-479
- [85] Miyake, H., Kurahashi, T., Hara, I., Takenaka, A., Fujisawa, M. Significance of micrometastases in pelvic lymph nodes detected by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy after neoadjuvant hormonal therapy. *BJU Int.* 99 (2007) 315-320
- [86] Miyake, H., Sakai, I., Harada, K., Hara, I., Eto, H. Long-term results of adjuvant hormonal therapy plus radiotherapy following radical prostatectomy for patients with pT3N0 or pT3N1 prostate cancer. *Int J Urol.* 11 (2004) 397-401
- [87] Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., Lovati, G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate.]. *Acta Genet Stat Med.* 6 (1956) 304-305
- [88] Morton, M. S., Griffiths, K., Blacklock, N. The preventive role of diet in prostatic disease. *Br J Urol.* 77 (1996) 481-493
- [89] Murphy, G. P., Mettlin, C., Menck, H., Winchester, D. P., Davidson, A. M. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol.* 152 (1994) 1817-1819
- [90] Oliver, S. E., Gunnell, D., Donovan, J. L. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet.* 355 (2000) 1788-1789
- [91] Pagliarulo, V., Hawes, D., Brands, F. H., Groshen, S., Cai, J., Stein, J. P., Lieskovsky, G., Skinner, D. G., Cote, R. J. Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. *J Clin Oncol.* 24 (2006) 2735-2742

- [92] Palapattu, G. S., Allaf, M. E., Trock, B. J., Epstein, J. I., Walsh, P. C. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol.* 172 (2004) 1860-1864
- [93] Parkes, C., Wald, N. J., Murphy, P., George, L., Watt, H. C., Kirby, R., Knekt, P., Helzlsouer, K. J., Tuomilehto, J. Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer. *Bmj.* 311 (1995) 1340-1343
- [94] Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N., Walsh, P. C., Wojno, K. J., Oesterling, J. E., Scardino, P. T., Pearson, J. D. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama.* 277 (1997) 1445-1451
- [95] Paulson, D. F. Carcinoma of the prostate: the therapeutic dilemma. *Annu Rev Med.* 35 (1984) 341-372
- [96] Pettus, J. A., Masterson, T. A., Abel, E. J., Middleton, R. G., Stephenson, R. A. Risk stratification for positive lymph nodes in prostate cancer. *J Endourol.* 22 (2008) 1021-1025
- [97] Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D., Walsh, P. C. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama.* 281 (1999) 1591-1597
- [98] Rees, M. A., Resnick, M. I., Oesterling, J. E. Use of prostate-specific antigen, Gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 24 (1997) 379-388
- [99] Ries, L., Eisner M, Kosary CL et al. SEER cancer statistics review, 1973-1999. *Journal/Secondary SEER cancer statistics review, 1973-1999.* 2002

- [100] Robinson, D., Sandblom, G., Johansson, R., Garmo, H., Aus, G., Hedlund, P. O., Varenhorst, E. PSA kinetics provide improved prediction of survival in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 72 (2008) 903-907
- [101] Ryan, C. J., Elkin, E. P., Cowan, J., Carroll, P. R. Initial treatment patterns and outcome of contemporary prostate cancer patients with bone metastases at initial presentation: data from CaPSURE. *Cancer*. 110 (2007) 81-86
- [102] Sakr, W. A., Haas, G. P., Cassin, B. F., Pontes, J. E., Crissman, J. D. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 150 (1993) 379-385
- [103] Schroder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L. J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C. H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B. G., Moss, S. M., de Koning, H. J., Auvinen, A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 360 (2009) 1320-1328
- [104] Schroder, F. H., Kurth, K. H., Fossa, S. D., Hoekstra, W., Karthaus, P. P., Debois, M., Collette, L. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846--a phase III study. *J Urol*. 172 (2004) 923-927
- [105] Schumacher, M. C., Burkhard, F. C., Thalmann, G. N., Fleischmann, A., Studer, U. E. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 54 (2008) 344-352
- [106] Smith, D. P., Supramaniam, R., Marshall, V. R., Armstrong, B. K. Prostate cancer and prostate-specific antigen testing in New South Wales. *Med J Aust*. 189 (2008) 315-318

- [107] Spiess, P. E., Lee, A. K., Busby, J. E., Jordan, J. J., Hernandez, M., Burt, K., Troncoso, P., Merriman, K. W., Pisters, L. L. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int.* 99 (2007) 321-325
- [108] Sullivan, L. D., Rabbani, F. Should we reconsider the indications for ileo-obturator node dissection with localized prostate cancer? *Br J Urol.* 75 (1995) 33-37
- [109] Swanson, G. P., Thompson, I. M., Basler, J. Current status of lymph node-positive prostate cancer: Incidence and predictors of outcome. *Cancer.* 107 (2006) 439-450
- [110] Swanson, G. P., Thompson, I. M., Basler, J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 106 (2006) 2531-2539
- [111] Tempany, C. M., McNeil, B. J. Advances in biomedical imaging. *Jama.* 285 (2001) 562-567
- [112] Thompson, I., Thrasher, J. B., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., Cookson, M. S., D'Amico, A. V., Dmochowski, R. R., Eton, D. T., Forman, J. D., Goldenberg, S. L., Hernandez, J., Higano, C. S., Kraus, S. R., Moul, J. W., Tangen, C. M. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* 177 (2007) 2106-2131
- [113] Valeri, A., Cormier, L., Moineau, M. P., Cancel-Tassin, G., Azzouzi, R., Doucet, L., Baschet, F., Cussenot, I., L'Her, J., Berthon, P., Mangin, P., Cussenot, O., Morin, J. F., Fournier, G. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol.* 168 (2002) 483-487
- [114] Walsh, P. C. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *N Engl J Med.* 347 (2002) 839-840

- [115] Wang, L., Hricak, H., Kattan, M. W., Schwartz, L. H., Eberhardt, S. C., Chen, H. N., Scardino, P. T. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 186 (2006) 743-748
- [116] Wawroschek, F., Vogt, H., Wengenmair, H., Weckermann, D., Hamm, M., Keil, M., Graf, G., Heidenreich, P., Harzmann, R. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int.* 70 (2003) 303-310
- [117] Wawroschek, F., Wagner, T., Hamm, M., Weckermann, D., Vogt, H., Markl, B., Gordijn, R., Harzmann, R. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 43 (2003) 132-136; discussion 137
- [118] Weckermann, D., Goppelt, M., Dorn, R., Wawroschek, F., Harzmann, R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of  $\leq 10$  ng/mL and biopsy Gleason score of  $\leq 6$ , and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int.* 97 (2006) 1173-1178
- [119] Weingartner, K., Ramaswamy, A., Bittinger, A., Gerharz, E. W., Voge, D., Riedmiller, H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol.* 156 (1996) 1969-1971
- [120] Whittemore, A. S., Kolonel, L. N., Wu, A. H., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., Burch, J. D., Hankin, J., Dreon, D. M., West, D. W. et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst.* 87 (1995) 652-661
- [121] Wolf, J. S., Jr., Cher, M., Dall'era, M., Presti, J. C., Jr., Hricak, H., Carroll, P. R. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology

for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol. 153 (1995) 993-999

[122] Wong, Y. N., Freedland, S., Egleston, B., Hudes, G., Schwartz, J. S., Armstrong, K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. J Clin Oncol. 27 (2009) 100-105

[123] Yossepowitch, O., Eastham, J. A. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. World J Urol. 26 (2008) 219-224

[124] Zagars, G. K., Pollack, A., von Eschenbach, A. C. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. Urology. 58 (2001) 233-239

[125] Zincke, H., Lau, W., Bergstralh, E., Blute, M. L. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 166 (2001) 2208-2215

[126] Zwergel, U., Lehmann, J., Wullich, B., Schreier, U., Remberger, K., Zwergel, T., Stoeckle, M. Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy. J Urol. 171 (2004) 1128-1131



## 7. Danksagung

Herrn Professor Dr. J.E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung meine Dissertation erstellen zu können.

Mein besonderer Dank gebührt Frau PD Dr. med. K. Herkommer für die Auswahl und Bereitstellung des Themas. Ihre fachliche Betreuung und ihr Engagement hatten den größten Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation. Ohne ihre konstruktive Kritik und unermüdliche Geduld wäre die zügige Fertigstellung meiner Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Für die biometrische Betreuung bedanke ich mich sehr bei Frau Prof. Dr. Kron.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Niedermaier, die bei EDV-technischen Fragen stets zur Stelle war.

Herzlicher Dank gilt den Patienten und Urologen, die mit dem Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland“ zusammenarbeiten und ihre Daten für die Studien zur Verfügung stellen. Ohne sie wäre Forschungsarbeit nicht möglich.

Für ihre uneingeschränkte Unterstützung während des gesamten Studiums möchte ich meinen Eltern Noelvita und Otto Richter von ganzem Herzen danken.