

Aus der  
Urologischen Klinik und Poliklinik  
des Klinikums der Universität München  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief

# Moderne Diagnostik und individualisierte Therapie des Prostatakarzinoms

**Habilitationsschrift**  
zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach  
**Urologie**

an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Dr. med. Annika Herlemann**

München  
2018

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>5</b>
<b>3. Wissenschaftliche Arbeiten</b>	<b>6</b>
3.1 Prävalenz des inzidentellen Prostatakarzinoms nach transurethraler Resektion versus Holmium-Laser-Enukleation der Prostata bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom	6
3.2 Vergleich von operativen Parametern und funktioneller Lebensqualität nach offener versus roboterassistierter radikaler Prostatektomie	8
3.3 Histologisches Upgrading nach radikaler Prostatektomie bei Patienten $\geq 75$ Jahre	10
3.4 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT als Staging vor primärer und sekundärer Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom	12
3.5 Sekundäre Lymphadenektomie beim Lymphknotenrezidiv nach radikaler Prostatektomie	14
3.6 Radium-223-Therapie bei hormonsensitiven, ossär metastasierten Patienten nach radikaler Prostatektomie	18
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>21</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>25</b>
<b>6. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung</b>	<b>33</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>34</b>

## 1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist mit einer jährlichen Inzidenz von 57.370 Neuerkrankungen in Deutschland das häufigste Malignom und die zweithäufigste Ursache des Mannes, an Krebs zu versterben [1]. Die hohe Inzidenz ist zum einen auf die wachsende Lebenserwartung der Bevölkerung als auch auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen [1, 2]. Durch Screeninguntersuchungen mit Verwendung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker kam es zu einer deutlichen Stadienverschiebung mit Rückgang der Mortalität [3-5]. Das Auftreten lokal fortgeschrittener und metastasierter Tumore bei Diagnosestellung wurde reduziert [5]. Die Ätiologie des Prostatakarzinoms und die den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren sind noch weitestgehend unklar [1]. Anerkannte Faktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko stellen ein zunehmendes Lebensalter und eine familiäre Disposition dar, insbesondere bei Erkrankung erstgradiger Verwandter [4]. Zudem spielt die ethnische Zugehörigkeit des Patienten eine entscheidende Rolle [4]. Hier weisen afroamerikanische Männer eine erhöhte Inzidenz auf [4].

Wird das Prostatakarzinom in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert, stehen dem Patienten als definitive Behandlungsoptionen die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie zur Verfügung [6]. Eine „aktive Überwachung“ kommt als Alternative zur sofortigen Therapieeinleitung bei einem Patienten mit Niedrig-Risiko-Konstellation in Betracht [4, 6]. Dabei werden in definierten Abständen die PSA-Werte gemessen und die digital-rektale Untersuchung und Prostatabiopsie wiederholt [4, 7]. Vorteile der aktiven Überwachung beinhalten die Vermeidung einer Übertherapie mit daraus resultierenden Nebenwirkungen wie erektile Dysfunktion und Harninkontinenz [4, 7]. Falls sich in der erneuten Biopsie ein aggressiveres Karzinom zeigt, wird die Durchführung einer definitiven Therapie empfohlen [7]. Bei einer Operation besteht dabei prinzipiell das Risiko eines postoperativen Upgrading mit einer Verschlechterung der Prognose durch den verzögerten Therapieeinsatz [7, 8].

Die radikale Prostatektomie kann sowohl offen als auch minimal-invasiv (laparoskopisch oder roboterassistiert) durchgeführt werden. Die Anwendung der roboterassistierten Verfahren nimmt stetig zu [9]. Vorteile dieser Technik beinhalten einen geringeren

Blutverlust, damit verbundene geringe Transfusionsraten und kürzere Krankenhausliegezeiten [10, 11]. Welches Operationsverfahren jedoch die besseren onkologischen und funktionellen Langzeitergebnisse bietet, ist bis heute nicht hinreichend belegt [12, 13].

Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des intermediären oder hohen Risikos wird vor Therapieeinleitung eine Ausbreitungsdiagnostik („Staging“) zum Ausschluss von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen empfohlen [4, 6]. Dies gilt auch für Patienten, bei denen ein PSA-Rezidiv („biochemisches Rezidiv“) nach definitiver Therapie auftritt. Die bisherigen Bildgebungsmodalitäten wie die Computertomographie oder Cholin-basierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) weisen allerdings nur eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität bei der Evaluation von Metastasen auf [14]. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA) PET/CT stellt hier einen neuen Ansatz mit vielversprechenden Ergebnissen dar [15, 16]. Allerdings gibt es bis heute nur wenige Studien, die den Stellenwert dieser modernen Bildgebungsmodalität im prä- bzw. postoperativen Rahmen untersucht haben.

Auch die Therapieoptionen des fortgeschrittenen, metastasierten Prostatakarzinoms sind in den letzten Jahren rasant gewachsen [4, 17] und ermöglichen ein individualisiertes Behandlungskonzept des einzelnen Patienten. Bei einem isolierten Lymphknotenrezidiv nach definitiver Therapie des Patienten kann vor Einleitung einer antihormonellen Therapie eine pelvine und/oder retroperitoneale sekundäre Lymphadenektomie erfolgen [17, 18]. Diese zielgerichtete chirurgische Entfernung der Lymphknoten gilt als experimenteller Heilversuch [17]. Zusätzlich erweitern neue nuklearmedizinische Therapiemöglichkeiten, wie die Radionuklidtherapie mit Radium-223-dichlorid (Ra-223), das Behandlungsspektrum des kastrationsresistenten ossär metastasierten Prostatakarzinoms [19]. In dieser Patientengruppe zeigte die Ra-223-Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil sowie ein reduziertes Risiko für ein skelettbezogenes Ereignis [19, 20]. Erfahrungen zu einem früheren Einsatz der Ra-223-Therapie bei hormonsensitiven Patienten mit primären symptomatischen Knochenmetastasen fehlten bislang.

## 2. Zielsetzung

Aus diesem Kontext heraus ergeben sich zahlreiche Fragestellungen zur Überprüfung der Wertigkeit verschiedener moderner diagnostischer und individualisierter therapeutischer Verfahren für Patienten mit einem Prostatakarzinom. Diese sind Gegenstand der nachfolgend aufgeführten wissenschaftlichen Arbeiten und stellen sich wie folgt dar:

- Gibt es Unterschiede in der Prävalenz des inzidentellen Prostatakarzinoms nach operativer Desobstruktion bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom? **(Teilprojekt 3.1)**
- Welche operativen Ergebnisse und welche funktionelle Lebensqualität sind nach radikaler Prostatektomie - insbesondere in Hinblick auf verschiedene Operationstechniken - zu erwarten? **(Teilprojekte 3.2.1 und 3.2.2)**
- Ist die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT eine zuverlässige Bildgebungsmodalität vor geplanter Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom? **(Teilprojekt 3.3)**
- Welche individualisierten Therapieoptionen stehen Patienten mit einem lymphogen oder ossär metastasierten Prostatakarzinom zur Verfügung? **(Teilprojekte 3.4.1 und 3.4.2)**

### 3. Wissenschaftliche Arbeiten

#### 3.1 Prävalenz des inzidentellen Prostatakarzinoms nach transurethraler Resektion versus Holmium-Laser-Enukleation der Prostata bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom (*Herlemann et al., World J Urol 2017 [21]*)

Die histopathologische Diagnose eines Prostatakarzinoms wird klassischerweise durch eine Stanzbiopsie der Prostata gestellt. Ein inzidentelles Prostatakarzinom kann zufällig im Rahmen einer operativen Desobstruktion der Prostata für Männer mit einem benignen Prostatasyndrom gesichert werden [22, 23]. Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) gilt als Referenzverfahren bei der operativen Therapie des benignen Prostatasyndroms und wird bei Prostatavolumina zwischen 30 und 80 ccm empfohlen [24, 25]. Die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) wird funktionell als äquivalente Technik angesehen, die unabhängig von der Prostatagröße angewendet werden kann [26], allerdings bevorzugt bei größeren Prostatavolumina eingesetzt wird [24]. Im Rahmen dieses Habilitationsprojekts wurde die Prävalenz des inzidentellen Prostatakarzinoms nach HoLEP im Vergleich zur TURP ermittelt [21]. Zusätzlich wurden onkologische Parameter verglichen und mögliche Prädiktoren für die Detektion eines inzidentellen Prostatakarzinoms evaluiert [21]. Hierzu wurden prä- und postoperative Charakteristika von 518 Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom, die zwischen Januar 2013 und Dezember 2014 eine HoLEP (n=289) oder TURP (n=229) an unserer Klinik erhielten, retrospektiv untersucht. In unserer Studienkohorte hatten HoLEP-Patienten im Median einen signifikant höheren PSA-Wert (5,5 vs. 2,3 ng/ml), ein größeres Prostatavolumen (80 vs. 41 ccm; beide  $p < 0,001$ ) und eine höhere PSA-Dichte (0,063 vs. 0,050 ng/ml/cc;  $p = 0,001$ ) im Vergleich zur TURP-Gruppe. Aufgrund des im Median höheren PSA-Wertes wurde eine präoperative Stanzbiopsie der Prostata signifikant häufiger in der HoLEP-Gruppe durchgeführt (35 vs. 15%;  $p < 0,001$ ). Intraoperativ wurde durch das HoLEP-Verfahren mehr Gewebe entfernt als in der TURP-Gruppe (60 vs. 20 g;  $p < 0,001$ ). Obwohl die mediane Reduktion des Prostatavolumens damit signifikant größer in der HoLEP-Gruppe war (71 vs. 50%;  $p < 0,001$ ), war die Rate an inzidentellem Prostatakarzinom in beiden Gruppen ähnlich hoch (15 vs. 17%;  $p = 0,593$ ). Die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen zeigten ein Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom mit einem pT1a-Stadium (88% HoLEP vs. 76% TURP;  $p = 0,152$ ) und Gleason-Score  $\leq 6$  (86% HoLEP vs. 84% TURP;  $p = 0,779$ ). Allerdings wiesen HoLEP-Patienten mit inzidentellem

Prostatakarzinom signifikant häufiger eine falsch-negative Prostatabiopsie präoperativ auf (40 vs. 8%;  $p=0,007$ ). In der multivariaten Analyse wurden Patientenalter (Odds Ratio (OR) 1,04, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,01-1,07;  $p=0,013$ ) und PSA-Dichte (OR 2,13, 95% KI 1,09-4,18;  $p=0,028$ ) als unabhängige Prädiktoren für ein inzidentelles Prostatakarzinom identifiziert.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass die Methode der operativen Desobstruktion (HoLEP vs. TURP) keinen Einfluss auf die Detektion eines inzidentellen Prostatakarzinoms in Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom hat. Da Patienten mit einem deutlich größeren Prostatavolumen, die eine HoLEP erhielten, eine signifikant erhöhte Rate an falsch-negativen Stanzbiopsien zeigten, erscheint die präoperative onkologische Abklärung mittels systematischer transrektaler Ultraschall (TRUS)-Prostatabiopsie in dieser Patientengruppe als nicht ausreichend. Hier sollte die präoperative Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT)-TRUS-Fusionsbiopsie oder Sättigungsbiopsie optimiert werden.

### **3.2 Vergleich von operativen Parametern und funktioneller Lebensqualität nach offener versus roboterassistierter radikaler Prostatektomie (Herlemann et al., Eur Urol 2017 [27])**

Wird das Prostatakarzinom in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert, kann dem Patienten als definitive Behandlungsoption ein operatives Vorgehen im Sinne einer radikalen Prostatektomie empfohlen werden [6]. Als Zugangswege stehen der offene retropubische Zugang und als minimal-invasive Methoden die laparoskopische oder roboterassistierte Variante zur Verfügung. Welches Verfahren die besten operativen und funktionellen Ergebnisse liefert, ist in der Literatur bisher nur unzureichend geklärt. Jedoch ist in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) in der Behandlung des Prostatakarzinoms zu verzeichnen [9, 28]. Diverse, überwiegend retrospektive Auswertungen zeigten einen Vorteil hinsichtlich operativer Parameter und klinischer Ergebnisse der RARP verglichen mit der offenen radikalen Prostatektomie (ORP) [10, 11, 29-31]. Nur vereinzelte Studien vergleichen die funktionellen Auswirkungen dieser beiden Operationstechniken miteinander und weisen diesbezüglich uneinheitliche Ergebnisse auf [12, 13]. Prospektiv-randomisierte Langzeitergebnisse sind aktuell ausstehend [32]. Ziel des vorliegenden Teilprojektes war es daher, die operativen Parameter und die funktionelle Lebensqualität nach ORP vs. RARP im zeitlichen Verlauf zu evaluieren und zu vergleichen [27]. Hierzu wurden von den Patienten standardisierte, validierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung der funktionellen Lebensqualität (Kontinenz, Miktion (obstruktiv/irritativ), Sexualfunktion, Libido) während verschiedener Zeitpunkte ausgefüllt. Insgesamt wurden 1892 Patienten, die eine radikale Prostatektomie (n=1137 ORP; n=755 RARP) zwischen 2004 und 2016 erhielten, in CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor), einer großen, US-amerikanischen, prospektiven Datenbank, identifiziert. Nur ein kleiner Anteil der Patienten wurde in Krankenhäusern der Maximalversorgung operiert. Die RARP-Patienten repräsentierten die ersten Fälle, die an jedem Zentrum roboterassistiert operiert wurden. Es wurden wiederholt messende, gemischte statistische Modelle verwendet, um funktionelle Änderungen im zeitlichen Verlauf zu messen. Hinsichtlich der Patientencharakteristika zeigten ORP-Patienten signifikant niedrigere Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA)- und Gleason-Scores (Biopsie und Prostatektomie-Präparat) und eine signifikant höhere Rate an pT2-Befunden und bilateraler Nervschonung. Die Rate an positiven Schnitträndern („R1-Rate“) im



Endpräparat zwischen den beiden Gruppen war ähnlich (27 vs. 24%;  $p=0,20$ ). Des Weiteren konnte kein Unterschied im 5-Jahres biochemisch-rezidivfreien Überleben festgestellt werden (87% ORP vs. 85% RARP;  $p=0,38$ ). Eine begleitende Lymphadenektomie wurde häufiger bei ORP-Patienten durchgeführt (77 vs. 60%), allerdings wurden im Median mehr Lymphknoten bei RARP-Patienten entnommen (7 vs. 4; beide  $p<0,01$ ). Eine Subanalyse mit 1451 Patienten ergab im ersten postoperativen Jahr eine signifikant bessere Kontinenz ( $69 \pm 26,0$  vs.  $62 \pm 27,5$ ) und Miktion ( $75 \pm 28,6$  vs.  $68 \pm 28,4$ ; beide  $p<0,01$ ) für die ORP-Kohorte. Sexualefunktion und Libido unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen. Die Mehrheit der Patienten berichtete über die größte Einschränkung der funktionellen Lebensqualität im ersten postoperativen Jahr, mit anschließender Verbesserung über die weitere Zeit. Nach Angleichung der Punktzahlen an verschiedene Parameter (u.a. Patientenalter, Jahr der Erstdiagnose, Anzahl der Komorbiditäten, Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA)-Score, Grad der Nerverhaltung, Art des Krankenhauses) zeigte sich ein nahezu identisches Muster der funktionellen Verbesserung im postoperativen Verlauf in beiden Kohorten.

Zusammenfassend zeigten die meisten Patienten postoperativ eine Änderung in ihrer funktionellen Lebensqualität. Diese ist im ersten postoperativen Jahr am größten mit anschließender Verbesserung über die Zeit. Abgesehen von einem kleinen, frühen und temporären Vorteil im Bereich Inkontinenz und Miktion bei ORP-Patienten konnten wir, bezogen auf die Wahl des Operationsverfahrens der radikalen Prostatektomie, keine signifikanten Unterschiede in den onkologischen Ergebnissen und der funktionellen Lebensqualität feststellen.

### **3.3 Histologisches Upgrading nach radikaler Prostatektomie bei Patienten $\geq 75$ Jahre (Herlemann et al., *World J Urol* 2017 [33])**

Die radikale Prostatektomie stellt eine definitive Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar [4, 6]. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien sollte diese nur bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren in Erwägung gezogen werden [4, 6]. Bei älteren Männern mit begrenzter Lebenserwartung und schwerwiegenden Komorbiditäten besteht die Gefahr, dass das Risiko von therapiebedingten Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität den potenziellen onkologischen Nutzen einer definitiven Behandlung für das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom übersteigt [4, 6]. Obwohl in der Literatur die Durchführung einer radikalen Prostatektomie bei älteren Patienten als sicher und komplikationsarm beschrieben wurde und gute funktionelle Ergebnisse erbracht werden konnten [34-37], wird in dieser Patientengruppe häufig ein aktives Überwachen oder abwartendes Vorgehen („watchful waiting“) bevorzugt. Das histologische „Upgrading“ (die Differenzierung des Prostatakarzinoms war schlechter als angenommen) zwischen präoperativer Biopsie und histologischem Präparat nach radikaler Prostatektomie stellt einen wichtigen Aspekt bei der Indikation für diesen Eingriff dar [38]. Dabei erscheint ein zunehmendes Patientenalter mit einem erhöhten Risiko des Upgradings assoziiert zu sein [39, 40]. Um eine Untertherapie älterer Patienten zu vermeiden, wird diskutiert, in die abschließende Therapieentscheidung vielmehr den gesamten Gesundheitszustand und die Präferenz des einzelnen Patienten mit einzubeziehen [41, 42]. In dem vorliegenden Teilprojekt wurde nun untersucht, wie hoch die Rate des Upgradings bei Patienten mit einem Lebensalter  $\geq 75$  Jahren ist [33], da bei dieser Patientengruppe die Indikation wegen einer möglichen Übertherapie nach wie vor nur zurückhaltend gestellt wird. Zusätzlich wurden mögliche Prädiktoren für ein histopathologisches Upgrading evaluiert. Es erfolgte ein monozentrischer retrospektiver Vergleich der Daten von präoperativer Prostatabiopsie und postoperativer Histologie von 3296 Patienten nach radikaler Prostatektomie mittels Propensity-Score-Matching. Dafür wurden zwei Altersgruppen charakterisiert:  $< 70$  Jahre ( $n=2971$ ) und  $\geq 75$  Jahre ( $n=325$ ). Die Gesamtkohorte hatte ein medianes Patientenalter von 63,7 Jahren und einen medianen PSA-Wert von 7,4 ng/ml. Im Median wurden zwölf Stanzbiopsien entnommen, davon waren vier positiv. Nahezu die Hälfte der Patienten (46,1%) hatte einen Gleason-Score von 6 (Grade Group 1) in der Prostatabiopsie. Präoperativ zeigte die Altersgruppe  $\geq 75$  im Vergleich zur Altersgruppe  $< 70$  einen höheren PSA-Wert (8,8

vs. 7,3 ng/ml), eine größere Anzahl von positiven Stanzbiopsien (5 vs. 3) und einen geringeren Anteil an Biopsien mit einem Gleason-Score 6 (29,2 vs. 47,9%; alle  $p < 0,001$ ). Postoperativ hatte die Gruppe  $\geq 75$  im Prostatektomie-Präparat einen höheren Anteil an kapselüberschreitenden Tumoren (50 vs. 30%) und einen geringeren Anteil an Gleason-Score 6 bzw. Grade Group 1 (14,1 vs. 34,8%; beide  $p < 0,001$ ). Zusätzlich waren die Raten an positiven Lymphknoten (13,2 vs. 7,8%) und Schnitträndern (40,3 vs. 26,7%; beide  $p < 0,001$ ) bei Patienten  $\geq 75$  erhöht. Während das postoperative Downgrading in beiden Altersgruppen ähnlich war (15,1 vs. 19,5%), lag die Rate an histologischem Upgrading signifikant höher in der Gruppe  $\geq 75$  (46,6 vs. 27,9%, beide  $p < 0,001$ ). In dieser Altersgruppe war ein Upgrading am häufigsten (76,5%) bei einem präoperativen Gleason-Score 6 festzustellen. In der multivariaten Analyse konnten ein Patientenalter  $\geq 75$  Jahre (OR 1,90, 95% KI 1,19-3,04;  $p = 0,005$ ), ein höherer PSA-Wert (OR 1,01, 95% KI 1,00-1,01;  $p = 0,002$ ) und eine größere Anzahl an positiven Stanzbiopsien (OR 1,13, 95% KI 1,09-1,18;  $p < 0,001$ ) als unabhängige Prädiktoren für ein Upgrading nach radikaler Prostatektomie bestätigt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Altersgruppe  $\geq 75$  bei der radikalen Prostatektomie signifikant häufiger ein Upgrading zwischen präoperativer Biopsie und postoperativer Histologie im Vergleich zu der jüngeren Kohorte aufweist. Dieses Ergebnis sollte in den Entscheidungsprozess bezüglich der Therapie von Prostatakarzinompatienten in dieser Altersgruppe mit berücksichtigt werden.

### 3.4 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT als Staging vor primärer und sekundärer Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom (Herlemann et al., Eur Urol 2016 [43])

Die Lymphadenektomie stellt nach wie vor das genaueste Verfahren zur Evaluation von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom dar [4, 6, 44]. Eine präoperative Bildgebung wird bei Patienten mit einem intermediären und hohen Risiko zum Ausschluss lymphogener, ossärer oder viszeraler Läsionen empfohlen [4, 6]. Dennoch weisen selbst moderne Bildgebungsmodalitäten wie die Cholin-basierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität - insbesondere bei niedrigen PSA-Werten - auf [45-49]. Als neuartiges Verfahren mit vielversprechenden Detektionsraten scheint sich die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC (<sup>68</sup>Ga-PSMA) PET/CT als zukünftige Standardmethode für die Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms zu etablieren [15, 16, 50, 51]. Wir evaluierten die Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT für das Staging von Lymphknoten vor primärer und sekundärer Lymphadenektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom [43]. 34 Patienten mit histopathologisch gesichertem Prostatakarzinom erhielten eine <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT entweder vor radikaler Prostatektomie mit begleitender primärer Lymphadenektomie (n=20) oder vor sekundärer Lymphadenektomie (n=14). Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT fand maximal 50 Tage vor dem operativen Eingriff statt. Die primäre bilaterale pelvine Lymphadenektomie wurde im Rahmen der radikalen Prostatektomie offen retropubisch oder roboterassistiert durchgeführt. Eine extendierte Lymphadenektomie erfolgte bei Auffälligkeiten in der Bildgebung. Für die sekundäre Lymphadenektomie wurde eine mediane Laparotomie gewählt. Diese war auf die in der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT auffälligen Areale beschränkt. Als PET-positive Lymphknoten wurden definiert, wenn das <sup>68</sup>Ga-PSMA-Uptake stärker als die Hintergrundaktivität war. CT-positive Lymphknoten hatten einen Kurzachsendurchmesser  $\geq 15$ mm oder  $\geq 8$ mm, jedoch kombiniert mit u.a. Verlust des Fetthilus, fokaler Nekrose oder Kapselpenetration. Die Genauigkeit von PET und CT wurde für folgende Lymphknoten-Regionen separat analysiert: pelvin links (n=30), pelvin rechts (n=31), präsakral (n=3) und paraaortal (n=7). Die postoperative Histopathologie wurde als Referenzstandard definiert. Insgesamt wurden 484 Lymphknoten aus 71 Regionen reseziert. 132 Lymphknoten aus 37 Regionen (52%) zeigten histopathologisch Metastasen. Die mittlere Anzahl von Lymphknotenmetastasen pro befallene Lymphknotenregion betrug  $3,6 \pm 4,6$ . Der mittlere maximale standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) von PET-positiven Lymphknoten wurde mit 8,5

± 6,9 ermittelt. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert für die regionenbasierte Detektion von Lymphknotenmetastasen betragen 84, 82, 84, 82% für die PET und 65, 76, 75, 67% für die CT. Insgesamt war die PET genauer im Staging von Lymphknotenregionen als im Vergleich zur CT, sowohl vor primärer Lymphadenektomie (88 vs. 75%) als auch vor sekundärer Lymphadenektomie (77 vs. 65%). Patientenbasiert zeigte die PET eine Sensitivität von 91%, einen positiv prädiktiven Wert von 83% und einen negativ prädiktiven Wert von 80% bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Die Spezifität lag patientenbasiert mit 67% etwas niedriger, die Genauigkeit insgesamt betrug 82%. Die Rate der richtig-positiven Lymphknoten im PET, die im CT-Kurzachsendurchmesser kleiner als 5 mm waren, betrug 40%.

Zusammenfassend demonstrierte unsere Studie eine hohe, deutlich verbesserte Genauigkeit der PET im Vergleich zur CT bei der korrekten Identifikation von Lymphknotenmetastasen. Ihre präoperative Anwendung erscheint vor primärer Lymphadenektomie im Vergleich zur sekundären Lymphadenektomie überlegen. Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT eignet sich daher als adäquates Staginginstrument und scheint sich als „neuer Goldstandard“ in der Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom zu etablieren.

### **3.5 Sekundäre Lymphadenektomie beim Lymphknotenrezidiv nach radikaler Prostatektomie (Herlemann et al., *Oncotarget* 2017 [52])**

Die multimodale Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms basiert auf einer spezifischen Ausbreitungsdiagnostik sowie klinischen und laborchemischen Parametern. Als Entscheidungskriterien beeinflussen neben der Art der Metastasierung auch die Komorbiditäten und die Präferenz des Patienten die Wahl der Therapieform [3]. Die Zulassung neuartiger Systemtherapien und die Aufnahme innovativer chirurgischer Ansätze in die Leitlinien führen im metastasierten Stadium zunehmend zu einer Individualisierung der Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten. Trotz exzellenter Heilungschancen kann es bei bis zu 40-50% der Fälle im Langzeit-Follow-up nach radikaler Prostatektomie zu einem Anstieg des PSA-Wertes kommen [53, 54]. Das Management und die Wahl des geeigneten Zeitpunktes für den Einsatz einer Therapie für das biochemische Rezidiv ohne Nachweis eines klinischen Korrelats wird von den Leitlinien kontrovers beurteilt [4, 17]. Nach einer radikalen Prostatektomie stehen als Optionen die Strahlentherapie, die intermittierende oder kontinuierliche Hormontherapie oder ein abwartendes Vorgehen zur Verfügung [4, 17]. Rund ein Drittel der Männer mit einem biochemischen Rezidiv entwickeln im Verlauf Fernmetastasen, die prostatakrebspezifische Mortalität liegt bei 43% [55]. Die Lokalisation der Metastasen stellt einen entscheidenden Prädiktor für das Gesamtleben dieser Patienten dar [56]. Patienten mit Lymphknotenmetastasen - eine der häufigsten Lokalisationen eines klinischen Rezidivs - haben zumeist eine günstigere Überlebensprognose im Vergleich zu Patienten, die eine Fernmetastasierung aufweisen [56, 57]. Die sekundäre ("Salvage") Lymphadenektomie bei einem isolierten Lymphknotenrezidiv nach definitiver Therapie stellt eine moderne Behandlungsalternative bei Patienten mit Prostatakarzinom dar. Sie wurde im Jahre 2016 erstmalig als individueller Therapieansatz für diese spezifische Patientengruppe in internationale Leitlinien aufgenommen [17]. Mögliche Vorteile einer sekundären Lymphadenektomie sind das Hinauszögern einer klinischen Progression und der verspätete Einsatz einer antihormonellen Therapie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen der Testosteronsuppression [52]. Ob eine sekundäre Lymphadenektomie das Überleben dieser Patientenkohorte verlängert, ist aktuell nicht hinreichend geklärt. Dementsprechend gilt die sekundäre Lymphadenektomie weiterhin als experimentelle Therapieoption [17]. Das Ziel unserer Studie war, Überlebensraten, Prädiktoren und Komplikationen nach Clavien-Dindo von Patienten, die sich einer

sekundären Lymphadenektomie beim biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie unterziehen, zu evaluieren [52]. Zusätzlich wurde untersucht, ob Unterschiede in der biochemischen Remission durch die präoperative Anwendung zwei verschiedener PET-Tracer ( $^{18}\text{F}$ -Fluoroethylcholin ( $^{18}\text{F}$ -FEC) vs.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA) bestehen. Zwischen 2005 und 2016 führten wir bei 104 Patienten eine sekundäre Lymphadenektomie durch. Voraussetzung war ein biochemisches Rezidiv (ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf  $>0,2$  ng/ml [4]) aufgrund eines isolierten Lymphknotenrezidivs nach radikaler Prostatektomie, welches mittels  $^{18}\text{F}$ -FEC (bis Oktober 2013; 66,3% der Patienten) oder  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (ab November 2013; 33,7% der Patienten) diagnostiziert wurde. Patienten, die in der Bildgebung ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Die sekundäre Lymphadenektomie wurde offen mittels einer medianen Laparotomie durchgeführt. Im Gegensatz zu den  $^{18}\text{F}$ -FEC PET/CT-Patienten, bei denen ein standardisiertes Template zur Lymphknotenentfernung angewandt wurde [58], wurde die sekundäre Lymphadenektomie bei den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-Patienten, basierend auf den PET-Befunden, zielgerichtet durchgeführt. Das mediane Follow-up nach sekundärer Lymphadenektomie betrug 39,5 Monate. 71,6% der Patienten hatten bei Erstdiagnose ein Hoch-Risiko-Prostatakarzinom. Nach der radikalen Prostatektomie unterzogen sich 12,6% der Patienten einer Strahlentherapie, 17,5% einer antihormonellen Therapie und 53,4% einer kombinierten Hormon-Strahlentherapie. 15,5% der Patienten hatten keine weitere Behandlung nach der Primäroperation. Vor Durchführung der sekundären Lymphadenektomie betrug das Patientenalter und der präoperative PSA-Wert im Median 64 Jahre und 4,1 ng/ml. Präoperativ hatten 47,1% der Patienten einen unilateralen pelvinen, 16,3% einen bilateralen pelvinen, 17,3% einen retroperitonealen und 19,2% einen kombiniert pelvinen und retroperitonealen Uptake in der PET/CT. Die mediane Anzahl der entfernten Lymphknoten betrug 13; die Anzahl der positiven Lymphknoten war drei pro Patient. Die histopathologische Untersuchung zeigte in 82,7% aller Patienten Lymphknotenmetastasen. Die häufigste Lokalisation war mit 59,3% ausschließlich pelvin, in 40,7% der Fälle waren die Lymphknotenmetastasen pelvin und retroperitoneal lokalisiert. Patienten mit einem präoperativen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT hatten eine geringere Rate an pT2-Befunden im Prostatektomie-Präparat (14,7 vs. 37,9%;  $p=0,007$ ), eine geringere Rate an weiteren Therapien nach der radikalen Prostatektomie (67,6 vs. 92,8%;  $p<0,001$ ) und geringe mediane PSA-Werte vor der sekundären Lymphadenektomie (2,8 vs. 5,9 ng/ml;  $p=0,021$ ). Zusätzlich

wies diese Patientengruppe eine höhere Prozentzahl an pelvinen sekundären Lymphadenektomien (65,7 vs. 39,1%;  $p=0,033$ ) und eine geringe mediane Anzahl an entfernten Lymphknoten während der sekundären Lymphadenektomie (10 vs. 14;  $p=0,048$ ) im Vergleich zur  $^{18}\text{F}$ -FEC PET/CT-Gruppe auf. Insgesamt entwickelten 29,8% der Patienten eine komplette biochemische Remission (PSA  $<0,2$  ng/ml), und 56,7% eine partielle biochemische Remission (PSA postoperativ  $<$  PSA präoperativ) 40 Tage nach sekundärer Lymphadenektomie. Patienten mit einer präoperativen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT zeigten eine höhere Rate an einer kompletten biochemischen Remission im Vergleich zu Patienten mit einer  $^{18}\text{F}$ -FEC PET/CT (45,7 vs. 21,7%;  $p=0,040$ ). Ein biochemisches Rezidiv nach kompletter biochemischer Remission zeigte sich bei 71% der Patienten und das 5-Jahres-biochemisch rezidivfreie Überleben betrug 6,2%. Eine klinische Progression in der PET/CT war bei 70,2% der Patienten während des Follow-ups zu detektieren. Das 5-Jahres-klinisch progressionsfreie und krebsspezifische Überleben betrug 26,0% und 82,8%. Die Gesamtmortalität aller Patienten lag bei 19,2%. Patienten, die eine Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie erhielten, zeigten ein signifikant besseres krebsspezifisches Überleben. Weiterhin demonstrierte das Vorhandensein von maximal 1-2 Lymphknotenmetastasen bei der sekundären Lymphadenektomie einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das klinisch progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Detektion von  $\geq 3$  Lymphknotenmetastasen. In der multivariaten Regressionsanalyse waren nur der präoperative PSA-Wert vor der sekundären Lymphadenektomie (OR 0,74, 95% KI 0,57-0,97;  $p=0,031$ ) und die Wahl des PET-Tracers (OR 2,61, 95% KI 1,01-6,76;  $p=0,048$ ) unabhängige Prädiktoren für eine komplette biochemische Remission. Das Auftreten von Clavien-Dindo Grad III Komplikationen war selten (4,8%). Insgesamt benötigte nur ein Patient eine Bluttransfusion. Die häufigsten Komplikationen beinhalteten eine nicht-interventionspflichtige Lymphozelenbildung (7,7%) und einen paralytischen Ileus (4,8%).

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass eine sekundäre Lymphadenektomie mit geringer Komplikationsrate sicher durchführbar ist. Das präoperative Staging mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT erscheint überlegen, jedoch entwickelte nur eine begrenzte Anzahl von Patienten eine komplette biochemische Remission nach einer sekundären Lymphadenektomie. Der Großteil dieser Patienten wies dennoch im Verlauf ein biochemisches Rezidiv und eine klinische Progression auf. Die Durchführung prospektiver



Studien wird dringend benötigt, um den Vorteil dieser noch experimentellen Therapieform hinsichtlich verbesserter Überlebensraten zu bekräftigen.

### **3.6 Radium-223-Therapie bei hormonsensitiven, ossär metastasierten Patienten nach radikaler Prostatektomie (*Wenter, Herlemann et al., Oncotarget 2017 [59]*)**

Zur Behandlung von Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und symptomatischen ossären Metastasen erweitert die Radionuklidtherapie mit Radium-223-dichlorid (Ra-223) das Therapiespektrum in dieser Indikation und zeigte als einzige knochenprotektive Substanz bisher einen Überlebensvorteil dieser Patienten um einige Monate [4, 17, 19]. Welche Symptomatik die ossären Metastasen beim Patienten hervorrufen, kann individuell variieren und ist nicht festgelegt. Sie kann u. a. Knochenschmerzen und pathologische Frakturen beinhalten. Eine viszerale Metastasierung sollte vor Beginn ausgeschlossen werden [4, 17]. Als Kalziummimetikum wird es in osteoblastische Knochenmetastasen aufgenommen und wirkt dort als Alphastrahler mit einer sehr geringen Eindringtiefe auf die umliegenden Tumorzellen [20, 60]. Dennoch kann das umgebende Knochenmark beeinträchtigt werden, so dass vor Therapiebeginn eine ausreichende Knochenmarksfunktion sichergestellt werden sollte [20, 60]. Die Verabreichung des Ra-223 erfolgt durch eine gewichtsadaptierte i.v.-Gabe alle vier Wochen [4, 60]. Insgesamt werden bis zu sechs Infusionen in einem Zyklus verabreicht [3]. Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens konnten eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Abnahme der Knochenschmerzen und ein zeitlich verzögertes Einsetzen von skelettassoziierten Komplikationen erreicht werden [19, 20]. Als Nebenwirkungen der Ra-223-Therapie können neben einer Myelosuppression auch gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten [20]. In Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom zeigte die Kombination aus Hormon- und Chemotherapie in randomisiert-kontrollierten Studien ein signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie [61, 62]. Jedoch ist nicht bei allen Patienten eine Chemotherapie sicher durchführbar und teilweise stehen Patienten dieser Therapieoption immer noch ablehnend gegenüber. Eine zytoreduktive Prostatektomie zur Reduktion der Tumorlast bei primär metastasierten Patienten ruft als individueller Therapieversuch zunehmendes Interesse bei Patienten vor [63, 64]. In diesem Teilprojekt evaluierten wir als Bestandteil eines multimodalen Gesamtkonzepts das Ansprechen einer Ra-223-Therapie in primär ossär metastasierten, hormonsensitiven Patienten nach zytoreduktiver radikaler Prostatektomie [59]. Insgesamt wurden zehn Patienten, die mindestens zwei Knochenmetastasen in der Computertomographie oder in der Skelettszintigraphie aufwiesen, zwischen September

2012 und März 2015 eingeschlossen. Eine antihormonelle Therapie wurde postoperativ, jedoch vor der Ra-223-Therapie eingeleitet. Patienten mit bildmorphologischen Lymphknoten >3 cm oder viszeralen Metastasen wurden ausgeschlossen, genauso wie Patienten, die sich bereits einer Chemo-, Strahlen- oder Radionuklidtherapie unterzogen hatten. Die sechs Zyklen Ra-223 wurden alle vier Wochen mit einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht verabreicht. Hierzu waren ein Hämoglobin-Wert von >10 g/dl, eine absolute Neutrophilenzahl von  $\geq 1,5$  g/ und eine Thrombozytenzahl von  $\geq 100$  g/l erforderlich. Im Verlauf der Therapie analysierten wir laborchemische Veränderungen der alkalischen Phosphatase (ALP), des PSA-Wertes und des Differenzialblutbilds. Die subjektive Schmerzintensität wurde mittels des standardisierten "Brief Pain Inventory"-Fragebogens ermittelt und anhand des „Extent of the Disease“ (EOD)-Punktwertes für die Skelettszintigraphie wurde das Ansprechen der Knochenmetastasen auf die Ra-223-Therapie beurteilt. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden nach jeder Ra-223-Gabe abgefragt und dokumentiert. Durchschnittlich begannen die Patienten 22,2 Monate nach der Diagnose Prostatakarzinom und 7,9 Monate nach der radikalen Prostatektomie mit der Ra-223 Therapie. Insgesamt beendeten sieben Patienten (70%) die sechs Zyklen Ra-223; die mittlere kumulative Dosis betrug 24,6 MBq. Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie waren eine Leuko- und Lymphopenie, eine progrediente Lymphknotenmetastasierung mit Notwendigkeit einer Radiotherapie und eine neu aufgetretene hepatische Metastasierung. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten bei drei Patienten auf und umfassten Leuko- und Lymphopenie, Fatigue, abdominelle Beschwerden und Übelkeit. Während des Follow-ups zeigte sich ein medianer Abfall der ALP um 28%. Der PSA-Wert sank ebenfalls um 83% im Verlauf, stieg jedoch bei fünf Patienten am Ende des Follow-ups erneut an. Eine subjektive Schmerzreduktion war bei allen Patienten zu beobachten mit einer medianen Verbesserung von 36% nach drei Zyklen und von 40% am Ende der Ra-223-Therapie. In der skelettszintigraphischen Abschlusskontrolle zeigten drei Patienten eine Remission, vier Patienten einen stabilen Befund und ein Patient eine progrediente ossäre Metastasierung.

Zusammenfassend demonstrieren unsere Ergebnisse, dass die Ra-223-Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts auch bei Patienten mit einem ossär metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom durchführbar ist und zu einer Schmerzlinderung führt.

Als laborchemischer Marker scheint die ALP ein Therapieansprechen präziser vorherzusagen als der PSA-Wert.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms stellen große Herausforderungen dar. In Hinblick auf eine individualisierte und risikostratifizierte Therapie ist eine exakte Diagnostik für eine zuverlässige Unterscheidung zwischen einem lokal begrenzten und einem metastasierten Tumorstadium zwingend notwendig. Bei einem lokalisierten Prostatakarzinom stellt die radikale Prostatektomie eine operative Therapieoption mit exzellenten Heilungsaussichten dar. Im Falle einer Tumorrekurrenz verzeichnet die Bildgebung des fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinoms aufgrund technischer Innovationen aktuell entscheidende Fortschritte. Diese können dazu führen, dass ein Rezidiv und metastatische Läsionen frühzeitig entdeckt und in Folge dessen Therapien schneller eingeleitet werden können. Neue multimodale Konzepte kombinieren etablierte Strategien mit innovativen Behandlungsansätzen und ermöglichen so eine individuelle Betreuung des einzelnen Patienten.

In den vorliegenden Analysen wurden zunächst Erkenntnisse über die Prävalenz des inzidentellen Prostatakarzinoms im Rahmen einer operativen Desobstruktion bei Patienten mit einem benignen Prostatasyndrom gewonnen. Hierzu wurden die Holmium-Laser-Enukleation (HoLEP) mit der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) verglichen. Obwohl mit der HoLEP eine größere Reduktion des Prostatavolumens erreicht werden konnte, fand sich kein Unterschied in der Rate an inzidentellem Prostatakarzinom zwischen den beiden Gruppen. Allerdings wiesen HoLEP-Patienten signifikant häufiger eine falsch-negative präoperative Prostatabiopsie auf, so dass die onkologische Evaluation dieser Kohorte mittels MRT-TRUS-Fusionsbiopsie oder Sättigungsbiopsie ausgeweitet werden sollte. Ein zunehmendes Patientenalter und eine hohe PSA-Dichte scheinen prädiktiv für die Detektion eines inzidentellen Prostatakarzinoms zu sein.

Steht die Diagnose eines Prostatakarzinoms fest, kommt als möglicher definitiver Therapieansatz die radikale Prostatektomie in Frage. Patienten, die sich für diesen operativen Eingriff entscheiden, haben oft die Wahl zwischen einer offenen retropubischen (ORP) und roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP). Welches Verfahren in Bezug auf die onkologischen Ergebnisse und funktionelle Lebensqualität der Patienten überlegen

ist, kann aufgrund einer eingeschränkten Langzeitdatenlage nicht ausreichend beurteilt werden. In unserer Analyse verglichen wir die oben genannten Aspekte beider Operationstechniken im zeitlichen Verlauf miteinander. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich positiver Schnittränder und biochemisch rezidivfreiem Überleben feststellen. Eine Lymphadenektomie wurde häufiger in der ORP-Gruppe durchgeführt. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten lag in der RARP-Gruppe höher. Die Mehrzahl aller Patienten zeigte postoperativ eine Änderung in ihrer funktionellen Lebensqualität. Diese ist im ersten postoperativen Jahr am stärksten ausgeprägt mit anschließender Verbesserung über die Zeit. Abgesehen von einem Trend zugunsten einer besseren Inkontinenz und Miktion bei ORP-Patienten konnten wir keine signifikanten Unterschiede in den funktionellen Parametern bezogen auf die Wahl des Operationsverfahrens der radikalen Prostatektomie feststellen.

Bei älteren Männern mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms wird häufig zu einem abwartenden Vorgehen tendiert. In dieser Alterskohorte besteht bei Männern mit einem guten Gesundheitszustand ohne relevante Komorbiditäten die Gefahr einer Untertherapie mit Verschlechterung der Prognose. In einem weiteren Projekt arbeiteten wir heraus, dass Patienten der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre bei der radikalen Prostatektomie signifikant häufiger ein Upgrading zwischen präoperativer Biopsie und postoperativer Histologie im Vergleich zu der Kontrollgruppe  $< 70$  Jahre aufweisen. Neben einem Patientenalter  $\geq 75$  konnten ein höherer PSA-Wert und eine größere Anzahl an positiven Stanzbiopsien als unabhängige Prädiktoren für ein Upgrading bestätigt werden. Diese Faktoren sollten bei einer Therapieentscheidung in dieser Alterskohorte mit berücksichtigt werden.

Die Bedeutung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in der Ausbreitungsdiagnostik vor einer radikalen Prostatektomie bzw. bei einem biochemischen Rezidiv bei Patienten mit einem Prostatakarzinom wurde durch eine präoperative Evaluation von Lymphknoten im Vergleich mit der postoperativen Histopathologie untersucht. Unsere Ergebnisse demonstrierten eine hohe, deutlich verbesserte Genauigkeit der PET im Vergleich zur CT bei der korrekten Identifikation von Lymphknotenmetastasen. Ihre präoperative Anwendung erscheint vor einer radikalen Prostatektomie mit simultaner primärer Lymphadenektomie im Vergleich zur sekundären Lymphadenektomie bei einem isolierten Lymphknotenrezidiv überlegen. Die

<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT eignet sich insgesamt als adäquates Staginginstrument und hat berechnete Chancen sich als "neuer Goldstandard" in der Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom zu etablieren.

Beim Nachweis eines Lymphknotenrezidivs nach radikaler Prostatektomie ist die Einleitung einer antihormonellen Therapie die empfohlene Standardtherapie [17]. Um ihren Einsatz und die damit verbundenen oft erheblichen Nebenwirkungen zu verzögern, und auch um das krankheitsspezifische Überleben potentiell zu verbessern, kann dem Patienten eine sekundäre Lymphadenektomie als experimenteller Ansatz (individueller Heilversuch) angeboten werden [17]. Diese kann aufgrund der hohen Genauigkeit der PET/CT auch zielgerichtet erfolgen [50, 51]. Wir evaluierten Überlebensraten, Prädiktoren und Komplikationen von Patienten, die sich einer sekundären Lymphadenektomie unterzogen. Zusätzlich untersuchten wir, ob Unterschiede in der biochemischen Remission durch die präoperative Anwendung verschiedener PET-Tracer bestehen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine sekundäre Lymphadenektomie sicher durchführbar ist, d.h. mit einer sehr geringen Komplikationsrate einhergeht. Das präoperative Staging mittels <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT ist der Cholin-basierten Bildgebung eindeutig überlegen, jedoch entwickelt nur eine begrenzte Anzahl von Patienten eine komplette biochemische Remission. Der Großteil dieser Patienten wies im Verlauf ein biochemisches Rezidiv und eine klinische Progression auf. Der präoperative PSA-Wert vor der sekundären Lymphadenektomie und die Wahl des PET-Tracers scheinen prädiktiv für eine komplette biochemische Remission zu sein. Zur definitiven Beurteilung der Bedeutung dieser Therapieform in Bezug auf einen potentiellen Überlebensvorteil werden prospektive, randomisierte Studien benötigt. Diese sind zur Zeit in Planung. Ein weiterer Ansatz stellt die „PSMA-radioguided surgery“ dar, um die Detektion von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms zu erleichtern und in Folge dessen eine möglichst vollständige Entfernung des Tumorgewebes zu erreichen [65]. Hierzu werden die Patienten präoperativ mit PSMA-Liganden markiert und die Läsionen anschließend intraoperativ mittels Gammasonde lokalisiert und zielgerichtet reseziert [65].

Multimodale Therapieansätze mit der Kombination aus einem operativen Verfahren und einer Systemtherapie rücken zunehmend ins Interesse bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Wir waren die erste Studiengruppe, welche die

Radionuklidtherapie mit Radium-223-dichlorid in der Indikation des symptomatischen ossär metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie untersuchte. Bei unserer Patientenpopulation zeigte sich ein medianer Abfall der alkalischen Phosphatase um 28%. Der PSA-Wert sank ebenfalls um 83% im Verlauf, stieg jedoch bei der Hälfte der Patienten erneut an. Als laborchemischer Marker scheint daher die alkalische Phosphatase ein Therapieansprechen präziser vorherzusagen. Eine subjektive Schmerzreduktion war bei allen Patienten zu erkennen. In der skelettszintigraphischen Abschlusskontrolle hatte nur ein Patient eine progrediente ossäre Metastasierung, die anderen Patienten zeigten eine Remission oder einen stabilen Befund. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen waren selten schwerwiegend und umfassten Leuko- und Lymphopenie, Fatigue und abdominelle Beschwerden.

In Zukunft wird eine Individualisierung der Therapie von Patienten mit einem Prostatakarzinom einen immer höheren Stellenwert einnehmen. Minimal-invasive, funktionserhaltende Operationsmethoden, eine verbesserte Bildgebung, neuartige Radionuklidtherapien und ihre gezielte Kombination können maßgeblich dazu beitragen, unseren Patienten eine maßgeschneiderte onkologische Behandlung anzubieten mit dem Ziel, sowohl die Lebensqualität als auch das Überleben weiter zu verbessern.



## 5. Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsdaten. Robert-Koch-Institut.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html) (Zugriff am 17.02.2018).
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 7-30.
3. Herlemann, A., A. Kretschmer, M. Apfelbeck, S. Tritschler, W. Fendler, P. Bartenstein, M. Reiser, C.G. Stief, and C. Gratzke, [*Prostate Cancer - Update 2017*]. MMW Fortschr Med, 2017. **159**(4): p. 58-65.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Konsultationsfassung, 2017, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zugriff am: 17.02.2018).
5. Schroder, F.H., J. Hugosson, M.J. Roobol, T.L. Tammela, M. Zappa, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, L. Maattanen, H. Lilja, L.J. Denis, F. Recker, A. Paez, C.H. Bangma, S. Carlsson, D. Puliti, A. Villers, X. Rebillard, M. Hakama, U.H. Stenman, P. Kujala, K. Taari, G. Aus, A. Huber, T.H. van der Kwast, R.H. van Schaik, H.J. de Koning, S.M. Moss, A. Auvinen, and E. Investigators, *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2027-35.
6. Mottet, N., J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M.G. Cumberbatch, M. De Santis, N. Fossati, T. Gross, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, V.B. Matveev, P.C. Moldovan, R.C.N. van den Bergh, T. Van den Broeck, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouviere, I.G. Schoots, T. Wiegel, and P. Cornford, *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
7. Herlemann, A. and C.G. Stief, [*Active surveillance for low-risk prostate cancer*]. Urologe A, 2016.
8. Dinh, K.T., B.A. Mahal, D.R. Ziehr, V. Muralidhar, Y.W. Chen, V.B. Viswanathan, M.D. Nezelosky, C.J. Beard, T.K. Choueiri, N.E. Martin, P.F. Orio, C.J. Sweeney, Q.D. Trinh, and P.L. Nguyen, *Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer*. J Urol, 2015. **194**(2): p. 343-9.

9. Tyson, M.D., 2nd, P.E. Andrews, R.F. Ferrigni, M.R. Humphreys, A.S. Parker, and E.P. Castle, *Radical Prostatectomy Trends in the United States: 1998 to 2011*. Mayo Clin Proc, 2016. **91**(1): p. 10-6.
10. Gandaglia, G., J.D. Sammon, S.L. Chang, T.K. Choueiri, J.C. Hu, P.I. Karakiewicz, A.S. Kibel, S.P. Kim, R. Konijeti, F. Montorsi, P.L. Nguyen, S. Sukumar, M. Menon, M. Sun, and Q.D. Trinh, *Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era*. J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1419-26.
11. Novara, G., V. Ficarra, R.C. Rosen, W. Artibani, A. Costello, J.A. Eastham, M. Graefen, G. Guazzoni, S.F. Shariat, J.U. Stolzenburg, H. Van Poppel, F. Zattoni, F. Montorsi, A. Mottrie, and T.G. Wilson, *Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 431-52.
12. Ficarra, V., G. Novara, T.E. Ahlering, A. Costello, J.A. Eastham, M. Graefen, G. Guazzoni, M. Menon, A. Mottrie, V.R. Patel, H. Van der Poel, R.C. Rosen, A.K. Tewari, T.G. Wilson, F. Zattoni, and F. Montorsi, *Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 418-30.
13. Ficarra, V., G. Novara, R.C. Rosen, W. Artibani, P.R. Carroll, A. Costello, M. Menon, F. Montorsi, V.R. Patel, J.U. Stolzenburg, H. Van der Poel, T.G. Wilson, F. Zattoni, and A. Mottrie, *Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 405-17.
14. Pfister, D., D. Porres, A. Heidenreich, I. Heidegger, R. Knuechel, F. Steib, F.F. Behrendt, and F.A. Verburg, *Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(8): p. 1410-7.
15. Afshar-Oromieh, A., A. Malcher, M. Eder, M. Eisenhut, H.G. Linhart, B.A. Hadaschik, T. Holland-Letz, F.L. Giesel, C. Kratochwil, S. Haufe, U. Haberkorn, and C.M. Zechmann, *PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(4): p. 486-95.
16. Eiber, M., T. Maurer, M. Souvatzoglou, A.J. Beer, A. Ruffani, B. Haller, F.P. Graner, H. Kubler, U. Haberkorn, M. Eisenhut, H.J. Wester, J.E. Gschwend, and M. Schwaiger, *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2015. **56**(5): p. 668-74.
17. Cornford, P., J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. De Santis, T. Gross, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouviere, T. Wiegel, and N. Mottet, *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II:*

- Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer.* Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 630-642.
18. Abdollah, F., A. Briganti, F. Montorsi, A. Stenzl, C. Stief, B. Tombal, H. Van Poppel, and K. Touijer, *Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy.* Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 839-49.
  19. Parker, C., S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fossa, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzen, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, O.S. Bruland, O. Sartor, and A. Investigators, *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.* N Engl J Med, 2013. **369**(3): p. 213-23.
  20. Hoskin, P., O. Sartor, J.M. O'Sullivan, D.C. Johannessen, S.I. Helle, J. Logue, D. Bottomley, S. Nilsson, N.J. Vogelzang, F. Fang, M. Wahba, A.K. Aksnes, and C. Parker, *Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1397-406.
  21. Herlemann, A., K. Wegner, A. Roosen, A. Buchner, P. Weinhold, A. Bachmann, C.G. Stief, C. Gratzke, and G. Magistro, *"Finding the needle in a haystack": oncologic evaluation of patients treated for LUTS with holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) versus transurethral resection of the prostate (TURP).* World J Urol, 2017.
  22. Otto, B., C. Barbieri, R. Lee, A.E. Te, S.A. Kaplan, B. Robinson, and B. Chughtai, *Incidental prostate cancer in transurethral resection of the prostate specimens in the modern era.* Adv Urol, 2014. **2014**: p. 627290.
  23. Bhojani, N., R.S. Boris, M.F. Monn, J.A. Mandeville, and J.E. Lingeman, *Coexisting prostate cancer found at the time of holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia: predicting its presence and grade in analyzed tissue.* J Endourol, 2015. **29**(1): p. 41-6.
  24. Oelke, M., A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette, and U. European Association of, *EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction.* Eur Urol, 2013. **64**(1): p. 118-40.
  25. Herlemann, A., F. Strittmatter, C.G. Stief, and C. Gratzke, *[Management of benign prostate syndrome].* MMW Fortschr Med, 2013. **155**(14): p. 39-42.
  26. Michalak, J., D. Tzou, and J. Funk, *HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21(st) Century.* Am J Clin Exp Urol, 2015. **3**(1): p. 36-42.

27. Herlemann, A., J.E. Cowan, P.R. Carroll, and M.R. Cooperberg, *Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy*. Eur Urol, 2017.
28. Lowrance, W.T., J.A. Eastham, C. Savage, A.C. Maschino, V.P. Laudone, C.B. Dechet, R.A. Stephenson, P.T. Scardino, and J.S. Sandhu, *Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the United States*. J Urol, 2012. **187**(6): p. 2087-92.
29. Alemozaffar, M., M. Sanda, D. Yecies, L.A. Mucci, M.J. Stampfer, and S.A. Kenfield, *Benchmarks for operative outcomes of robotic and open radical prostatectomy: results from the Health Professionals Follow-up Study*. Eur Urol, 2015. **67**(3): p. 432-8.
30. Hu, J.C., G. Gandaglia, P.I. Karakiewicz, P.L. Nguyen, Q.D. Trinh, Y.C. Shih, F. Abdollah, K. Chamie, J.L. Wright, P.A. Ganz, and M. Sun, *Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control*. Eur Urol, 2014. **66**(4): p. 666-72.
31. Trinh, Q.D., J. Sammon, M. Sun, P. Ravi, K.R. Ghani, M. Bianchi, W. Jeong, S.F. Shariat, J. Hansen, J. Schmitges, C. Jeldres, C.G. Rogers, J.O. Peabody, F. Montorsi, M. Menon, and P.I. Karakiewicz, *Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample*. Eur Urol, 2012. **61**(4): p. 679-85.
32. Yaxley, J.W., G.D. Coughlin, S.K. Chambers, S. Occhipinti, H. Samaratunga, L. Zajdlewicz, N. Duglison, R. Carter, S. Williams, D.J. Payton, J. Perry-Keene, M.F. Lavin, and R.A. Gardiner, *Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study*. Lancet, 2016. **388**(10049): p. 1057-1066.
33. Herlemann, A., A. Buchner, A. Kretschmer, M. Apfelbeck, C.G. Stief, C. Gratzke, and S. Tritschler, *Postoperative upgrading of prostate cancer in men  $\geq 75$  years: a propensity score-matched analysis*. World J Urol, 2017.
34. Labanaris, A.P., J.H. Witt, and V. Zugor, *Robotic-assisted radical prostatectomy in men  $\geq 75$  years of age. Surgical, oncological and functional outcomes*. Anticancer Res, 2012. **32**(5): p. 2085-9.
35. Mandel, P., M.C. Kriegmair, J.K. Kamphake, F.K. Chun, M. Graefen, H. Huland, and D. Tilki, *Tumor Characteristics and Oncologic Outcome after Radical Prostatectomy in Men 75 Years Old or Older*. J Urol, 2016. **196**(1): p. 89-94.
36. Ryu, J.H., Y.B. Kim, T.Y. Jung, S.I. Kim, S.S. Byun, D.D. Kwon, D.Y. Kim, T.H. Oh, T.K. Yoo, and W.J. Ko, *Radical Prostatectomy in Korean Men Aged 75-Years or Older: Safety and Efficacy in Comparison with Patients Aged 65-69 Years*. J Korean Med Sci, 2016. **31**(6): p. 957-62.

37. Mandel, P., M. Graefen, U. Michl, H. Huland, and D. Tilki, *The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy*. Urol Oncol, 2015. **33**(5): p. 203 e11-8.
38. Epstein, J.I., Z. Feng, B.J. Trock, and P.M. Pierorazio, *Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1019-24.
39. Busch, J., A. Magheli, N. Leva, M. Ferrari, J. Kramer, C. Klopff, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.D. Brooks, and M.L. Gonzalgo, *Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance*. BJU Int, 2014. **114**(4): p. 517-21.
40. Gershman, B., D.M. Dahl, A.F. Olumi, R.H. Young, W.S. McDougal, and C.L. Wu, *Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading*. Urol Oncol, 2013. **31**(7): p. 1033-7.
41. Droz, J.P., G. Albrand, S. Gillessen, S. Hughes, N. Mottet, S. Oudard, H. Payne, M. Puts, G. Zulian, L. Balducci, and M. Aapro, *Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology*. Eur Urol, 2017. **72**(4): p. 521-531.
42. Kalra, S., S. Basourakos, A. Abouassi, M. Achim, R.J. Volk, K.E. Hoffman, J.W. Davis, and J. Kim, *The implications of ageing and life expectancy in prostate cancer treatment*. Nat Rev Urol, 2016. **13**(5): p. 289-95.
43. Herlemann, A., V. Wenter, A. Kretschmer, K.M. Thierfelder, P. Bartenstein, C. Faber, F.J. Gildehaus, C.G. Stief, C. Gratzke, and W.P. Fendler, *68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer*. Eur Urol, 2016. **70**(4): p. 553-557.
44. Briganti, A., M.L. Blute, J.H. Eastham, M. Graefen, A. Heidenreich, J.R. Karnes, F. Montorsi, and U.E. Studer, *Pelvic lymph node dissection in prostate cancer*. Eur Urol, 2009. **55**(6): p. 1251-65.
45. Cimitan, M., R. Bortolus, S. Morassut, V. Canzonieri, A. Garbeglio, T. Baresic, E. Borsatti, A. Drigo, and M.G. Trovo, *[18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(12): p. 1387-98.
46. Heinisch, M., A. Dirisamer, W. Loidl, F. Stoiber, B. Gruy, S. Haim, and W. Langsteger, *Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml?* Mol Imaging Biol, 2006. **8**(1): p. 43-8.

47. Husarik, D.B., R. Miralbell, M. Dubs, H. John, O.T. Giger, A. Gelet, T. Cservenyak, and T.F. Hany, *Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(2): p. 253-63.
48. Krause, B.J., M. Souvatzoglou, M. Tuncel, K. Herrmann, A.K. Buck, C. Praus, T. Schuster, H. Geinitz, U. Treiber, and M. Schwaiger, *The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(1): p. 18-23.
49. Vees, H., F. Buchegger, S. Albrecht, H. Khan, D. Husarik, H. Zaidi, D. Soloviev, T.F. Hany, and R. Miralbell, *18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy*. *BJU Int*, 2007. **99**(6): p. 1415-20.
50. Perera, M., N. Papa, D. Christidis, D. Wetherell, M.S. Hofman, D.G. Murphy, D. Bolton, and N. Lawrentschuk, *Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol*, 2016. **70**(6): p. 926-937.
51. von Eyben, F.E., M. Picchio, R. von Eyben, H. Rhee, and G. Bauman, *(68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol Focus*, 2016.
52. Herlemann, A., A. Kretschmer, A. Buchner, A. Karl, S. Tritschler, L. El-Malazi, W.P. Fendler, V. Wenter, H. Ilhan, P. Bartenstein, C.G. Stief, and C. Gratzke, *Salvage lymph node dissection after (68)Ga-PSMA or (18)F-FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients*. *Oncotarget*, 2017. **8**(48): p. 84180-84192.
53. Han, M., A.W. Partin, C.R. Pound, J.I. Epstein, and P.C. Walsh, *Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience*. *Urol Clin North Am*, 2001. **28**(3): p. 555-65.
54. Porter, C.R., K. Kodama, R.P. Gibbons, R. Correa, Jr., F.K. Chun, P. Perrotte, and P.I. Karakiewicz, *25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series*. *J Urol*, 2006. **176**(2): p. 569-74.
55. Pound, C.R., A.W. Partin, M.A. Eisenberger, D.W. Chan, J.D. Pearson, and P.C. Walsh, *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. *JAMA*, 1999. **281**(17): p. 1591-7.

56. Gandaglia, G., P.I. Karakiewicz, A. Briganti, N.M. Passoni, J. Schiffmann, V. Trudeau, M. Graefen, F. Montorsi, and M. Sun, *Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer*. *Eur Urol*, 2015. **68**(2): p. 325-34.
57. Gandaglia, G., F. Abdollah, J. Schiffmann, V. Trudeau, S.F. Shariat, S.P. Kim, P. Perrotte, F. Montorsi, A. Briganti, Q.D. Trinh, P.I. Karakiewicz, and M. Sun, *Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis*. *Prostate*, 2014. **74**(2): p. 210-6.
58. Tilki, D., P. Mandel, F. Seeliger, A. Kretschmer, A. Karl, S. Ergun, M. Seitz, and C.G. Stief, *Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy*. *J Urol*, 2015. **193**(2): p. 484-90.
59. Wenter, V., A. Herlemann, W.P. Fendler, H. Ilhan, N. Tirichter, P. Bartenstein, C.G. Stief, C. la Fougere, N.L. Albert, A. Rominger, and C. Gratzke, *Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy*. *Oncotarget*, 2017.
60. Fendler, W.P., V. Wenter, C.G. Stief, C. Gratzke, and P. Bartenstein, *[Radionuclide therapy and diagnostics in urology]*. *Urologe A*, 2015. **54**(7): p. 1025-35; quiz 1036-7.
61. James, N.D., M.R. Sydes, N.W. Clarke, M.D. Mason, D.P. Dearnaley, M.R. Spears, A.W. Ritchie, C.C. Parker, J.M. Russell, G. Attard, J. de Bono, W. Cross, R.J. Jones, G. Thalmann, C. Amos, D. Matheson, R. Millman, M. Alzouebi, S. Beesley, A.J. Birtle, S. Brock, R. Cathomas, P. Chakraborti, S. Chowdhury, A. Cook, T. Elliott, J. Gale, S. Gibbs, J.D. Graham, J. Hetherington, R. Hughes, R. Laing, F. McKinna, D.B. McLaren, J.M. O'Sullivan, O. Parikh, C. Peedell, A. Protheroe, A.J. Robinson, N. Srihari, R. Srinivasan, J. Staffurth, S. Sundar, S. Tolan, D. Tsang, J. Wagstaff, M.K. Parmar, and S. investigators, *Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10024): p. 1163-77.
62. Sweeney, C.J., Y.H. Chen, M. Carducci, G. Liu, D.F. Jarrard, M. Eisenberger, Y.N. Wong, N. Hahn, M. Kohli, M.M. Cooney, R. Dreicer, N.J. Vogelzang, J. Picus, D. Shevrin, M. Hussain, J.A. Garcia, and R.S. DiPaola, *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(8): p. 737-46.
63. Gratzke, C., J. Engel, and C.G. Stief, *Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry*. *Eur Urol*, 2014. **66**(3): p. 602-3.
64. Sooriakumaran, P., J. Karnes, C. Stief, B. Copsey, F. Montorsi, P. Hammerer, B. Beyer, M. Moschini, C. Gratzke, T. Steuber, N. Suardi, A. Briganti, L. Manka, T. Nyberg, S.J. Dutton, P. Wiklund, and M. Graefen, *A Multi-institutional Analysis of Perioperative*

*Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation.* Eur Urol, 2016. **69**(5): p. 788-94.

65. Maurer, T., K. Schwamborn, M. Schottelius, H.J. Wester, M. Schwaiger, J.E. Gschwend, and M. Eiber, *PSMA Theranostics Using PET and Subsequent Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer.* Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(5): p. e549-e552.



## 6. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

**Herlemann, A.**, A. Kretschmer, A. Buchner, A. Karl, S. Tritschler, L. El-Malazi, W.P. Fendler, V. Wenter, H. Ilhan, P. Bartenstein, C.G. Stief, and C. Gratzke, Salvage lymph node dissection after (68)Ga-PSMA or (18)F-FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients. *Oncotarget*, 2017. 8(48): p. 84180-84192.

**Herlemann, A.**, K. Wegner, A. Roosen, A. Buchner, P. Weinhold, A. Bachmann, C.G. Stief, C. Gratzke, and G. Magistro, "Finding the needle in a haystack": oncologic evaluation of patients treated for LUTS with holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) versus transurethral resection of the prostate (TURP). *World J Urol*, 2017.

**Herlemann, A.**, J.E. Cowan, P.R. Carroll, and M.R. Cooperberg, Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2017.

**Herlemann, A.**, A. Buchner, A. Kretschmer, M. Apfelbeck, C.G. Stief, C. Gratzke, and S. Tritschler, Postoperative upgrading of prostate cancer in men  $\geq 75$  years: a propensity score-matched analysis. *World J Urol*, 2017.

Wenter, V.\* , **A. Herlemann\***, W.P. Fendler, H. Ilhan, N. Tirichter, P. Bartenstein, C.G. Stief, C. la Fougere, N.L. Albert, A. Rominger, and C. Gratzke, Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy. *Oncotarget*, 2017. (\*geteilte Erstautorschaft)

**Herlemann, A.**, V. Wenter, A. Kretschmer, K.M. Thierfelder, P. Bartenstein, C. Faber, F.J. Gildehaus, C.G. Stief, C. Gratzke, and W.P. Fendler, 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70(4): p. 553-557.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

$^{18}\text{F}$	Fluor-18
$^{68}\text{Ga}$	Gallium-68
ALP	Alkalische Phosphatase
BCR	Biochemisches Rezidiv
CAPRA	Cancer of the Prostate Risk Assessment
CR	Klinische Progression (eng.: clinical recurrence)
CSS	Krebsspezifisches Überleben (eng.: cancer-specific survival)
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor
CT	Computertomographie
FEC	Fluoroethylcholin
HoLEP	Holmium-Laser-Enukleation der Prostata
kBq	Kilobecquerel
KI	Konfidenzintervall
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
ORP	Offene radikale Prostatektomie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
pT	Pathologisches Tumorstadium
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RARP	Roboterassistierte radikale Prostatektomie
RP	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
sLND	Sekundäre Lymphadenektomie (eng.: salvage lymph node dissection)
$\text{SUV}_{\text{max}}$	eng.: maximum standardized uptake value
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata