

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

# **Risikofaktoren für das Auftreten symptomatischer Lymphozelen nach radikaler Prostatektomie**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Marius Hennecken  
aus Stolberg (Rhld.)

promoviert am 06. Februar 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. A. Heidenreich

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

## Erklärung

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

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

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

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

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenbank habe ich persönlich basierend auf den Patientendaten im Krankenhausinformationssystem erstellt. Auch die statistische Aufbereitung und Auswertung der gesammelten Daten mit SPSS (IBM Corp, veröffentlicht 2017, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY, USA) und R (R Core Team [2017], Version 3.5.1, Inc., Wien, Österreich) habe ich persönlich mit Unterstützung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Axel Heidenreich und Herrn Dr. med. Samy Mahjoub durchgeführt. Basierend darauf habe ich diese Dissertationsschrift eigenhändig und ohne Hilfe weiterer Personen erstellt.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 07.11.2023

Unterschrift: 

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Axel Heidenreich, Direktor der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Köln, für die Möglichkeit in seiner Abteilung promovieren zu dürfen, die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung und Geduld.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Samy Mahjoub für die praktische Unterstützung herzlich bedanken.

Auch danke ich den Mitarbeitenden des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik, des Promotionsbüros und des Docfile-Teams der Universität zu Köln.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, meinen Großeltern, meinem Bruder, Frau Marie Biesner und allen übrigen Verwandten und Freunden für die Unterstützung und den Rückhalt während der Zeit meines Studiums, der Zeit der Erstellung dieser Dissertation und meinem gesamten bisherigen Lebensweg.

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Das Prostatakarzinom	10
2.1.1. Anatomie	10
2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie	10
2.1.3. Epidemiologie	13
2.1.4. Screening und Diagnostik	14
2.1.5. Klassifikation und Stadieneinteilung	17
2.2. Therapiealgorithmen des Prostatakarzinoms	18
2.2.1. Nicht metastasiertes Prostatakarzinom	18
2.2.2. Radikale Prostatektomie (RP): roboterassistierte RP (RARP) und offene retropubische RP (RRP)	19
2.2.3. Pelvine Lymphadenektomie (PLND)	22
2.2.4. Metastasiertes Prostatakarzinom	24
2.3. Komplikationen der radikalen Prostatektomie	26
2.4. Ziel der Arbeit	27
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>29</b>
3.1. Ethische Aspekte	29
3.2. Studiendesign und Patientenpopulation	29
3.3. Chirurgische Technik und perioperative Versorgung	33
3.3.1. Standard-PLND	33
3.3.2. Erweiterte PLND	33
3.3.3. Perioperative Versorgung	35
3.4. Definition und Diagnostik der symptomatischen Lymphozele	35
3.5. Studienvariablen und Datenextraktion	35
3.6. Statistische Datenanalyse	36

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
4.1.	Deskriptive Statistik	39
4.1.1.	Patientencharakteristika	39
4.1.2.	Vorbehandlungen und chirurgische Techniken	39
4.1.3.	Tumorcharakteristika	39
4.1.4.	Lymphknotenstatus	40
4.1.5.	Symptomatische Lymphozele	40
4.2.	Vergleichende Analyse der Patienten mit und ohne symptomatische Lymphozele	43
4.2.1.	Allgemeine Patientencharakteristika	43
4.2.2.	PSA-Werte und Prostatavolumen	43
4.2.3.	Vorbehandlungen und chirurgische Techniken	44
4.2.4.	Tumorcharakteristika	44
4.2.5.	Lymphknotenstatus	44
4.3.	Univariate logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung von Risikofaktoren für die symptomatische Lymphozele	47
4.3.1.	Präoperatives PSA	47
4.3.2.	Freies PSA	47
4.3.3.	PSA-Dichte	47
4.3.4.	Operationstechnik	47
4.3.5.	Anzahl der resezierten Lymphknoten	47
4.3.6.	Vorhandensein karzinompositiver Lymphknoten	48
4.3.7.	Frühere abdominelle Operationen	48
4.3.8.	Antikoagulation mit Warfarin oder NOACs	48
4.3.9.	Vorangegangene Strahlentherapie der Prostata	48
4.4.	Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung von Risikofaktoren für die symptomatische Lymphozele	48
4.4.1.	Präoperatives PSA	49
4.4.2.	Anzahl der resezierten Lymphknoten	49
4.4.3.	Frühere abdominelle Operationen	49
4.4.4.	Chirurgische Technik	50
4.4.5.	Weitere Erkenntnisse und ergänzende multivariate Analysen	50
4.5.	Berechnung des Average Marginal Effects (AME) zur Ermittlung der absoluten Risikoerhöhung pro Einheit der prädiktiven Variable	52
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
5.1.	Rekapitulation der Ergebnisse	56

<b>5.2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz</b>	<b>56</b>
<b>5.3.</b>	<b>Stärken und Limitationen der Studie</b>	<b>63</b>
<b>5.4.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>75</b>
<b>7.1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>7.2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>77</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ADT	Androgendeprivationstherapie
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
AME	Average Marginal Effect
AR	Androgenrezeptor
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erektile Dysfunktion
ePLND	Erweiterte pelvine Lymphadenektomie
HDI	Human Development Index
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IDC-P	Isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata
IQR	Interquartilsabstand
ISUP	International Society of Urological Pathology
kg	Kilogramm
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LRP	Laparoskopische radikale Prostatektomie
m	Meter



mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAC	Neue orale Antikoagulanz
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-ratio
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PLND	Pelvine Lymphadenektomie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran Antigen
RARP	Roboterassistierte radikale Prostatektomie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RP	Radikale Prostatektomie
RRP	Retropubische radikale Prostatektomie
RT	Pelvine Strahlentherapie
SL	Symptomatische Lymphozele
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
UICC	Union for International Cancer Control
vs.	Versus
4PPFF	Four-point peritoneal flap fixation

## 1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Symptomatische Lymphozelen (SLs) stellen die häufigste Komplikation nach radikaler Prostatektomie (RP) und pelviner Lymphadenektomie (PLND) dar. Bislang fehlen zuverlässige präoperative Risikofaktoren, die basierend auf der Analyse einer großen Kohorte evaluiert wurden.

**Methoden:** Es wurden klinische und pathologische Daten von 592 Patienten ausgewertet, die sich an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Köln einer RP und PLND unterzogen hatten. Eingeschlossen und analysiert wurden die Parameter Alter, BMI (Body-Mass-Index), prostataspezifisches Antigen (PSA), PSA-Quotient, PSA-Dichte, Anzahl der resezierten und karzinompositiven Lymphknoten, vorangegangene abdominelle Operationen/Beckenbestrahlungen, vorangegangene Antikoagulation und chirurgischer Zugang. Es wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um Prädiktoren für das Auftreten einer SL zu identifizieren.

**Ergebnisse:** 59 Patienten (10%) entwickelten eine SL, von denen 57 einer offenen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) und 2 einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) unterzogen wurden. Die multivariate logistische Regression ergab die folgenden Parameter als statistisch signifikante Risikofaktoren: PSA (Odds-Ratio [OR] = 2,23; 95%-Konfidenzintervall [95%-CI] [1,25; 5,04],  $p = 0,04$ ), Anzahl der resezierten Lymphknoten (OR = 1,47; 95%-CI [1,10; 1,97],  $p < 0,01$ ), vorherige abdominale Operation (OR = 2,58; 95%-CI [1,38; 4,91],  $p < 0,01$ ) und chirurgischer Zugang (OR = 0,08; 95%-CI [0,01; 0,27],  $p < 0,01$ ). Eine vorherige orale Antikoagulation verfehlte knapp das Signifikanzniveau (OR = 2,39; 95%-CI [0,92; 5,51],  $p = 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Das Risiko für eine SL könnte unter Berücksichtigung präoperativer Risikofaktoren wie PSA, vorangegangener abdomineller Operationen und Antikoagulation vorhersehbar sein. Um das Risiko eines SL-Auftretens zu verringern, sollte die RARP das Verfahren der Wahl sein. Wenn eine RRP in Betracht gezogen wird, können Patienten mit einem erhöhten SL-Risiko von einer peritonealen Fensterung während der RP profitieren.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Das Prostatakarzinom**

#### **2.1.1. Anatomie**

Die Prostata ist als exokrine Drüse ein reproduktives Nebenorgan des Mannes, das sich unterhalb der Blase vor dem Rektum befindet und den proximalen Abschnitt der Harnröhre umschließt <sup>1</sup>.

In Bezug auf die Größe ähnelt eine gesunde Prostata ungefähr einer Walnuss (Abmessungen im Mittel ca. 4 cm × 3 cm × 2 cm). Das normale Gewicht beträgt zwischen 20 und 30 Gramm. Die Prostatagröße kann bei Männern mit dem Alter stark variieren, wobei es im Laufe des Lebens zu einer Zunahme des Drüsenvolumens kommt <sup>2</sup>.

Traditionell wird die Prostata in drei anatomische Lappen und einen Isthmus unterteilt: den rechten Prostatalappen (Lobus prostatae dexter), den linken Prostatalappen (Lobus prostatae sinister), den mittleren Prostatalappen (Lobus prostatae medius) sowie den Isthmus prostatae <sup>3</sup>.

Bei einer genaueren Betrachtung der anatomischen Aspekte der Prostata ist vor allem die Ausrichtung als charakteristisch hervorzuheben. Die Basis der Prostata ist nach oben gerichtet und liegt mit ihrer Oberfläche teilweise dem Blasenansatz an. Am entgegengesetzten Ende der Prostata befindet sich der Apex, der nach unten weist und in Kontakt mit dem Diaphragma urogenitale steht <sup>2</sup>.

In Bezug auf die Lymphbahnen wird zwischen regionalen und nicht regionalen Lymphknoten unterschieden. Regionale Lymphknoten bezeichnen die Lymphknoten im kleinen Becken, die sich unterhalb der Aufteilung der gemeinsamen Beckenarterien (Aa. iliacaes communes) befinden. Die Prostata drainiert zuerst in ihr subkapsuläres System und dann in das umliegende periprostatische lymphatische Netz. Danach setzt sich der Abfluss in die regionalen lymphatischen Abflusswege fort, einschließlich der obturatorischen, iliakalen und präsakralen Lymphknoten <sup>2</sup>.

#### **2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Hauptfunktion der Prostata besteht darin, wesentliche Sekrete zum Sperma beizutragen, die das Ejakulat formulieren und die Spermienlebensfähigkeit

aufrechterhalten <sup>3</sup>. Mit fast einem Drittel hat ihr Sekret nach dem der Bläschendrüse den größten Volumenanteil am Ejakulat.

Die erwachsene menschliche Prostata kann in zentrale, Übergangs- und periphere Zonen unterteilt werden und enthält auch fibromuskuläres Stroma ohne Prostatadrüsen <sup>4-6</sup>. Bei jungen erwachsenen Männern macht die periphere Zone mehr als 70% des glandulären Gewebes der Prostata aus und leistet den größten Beitrag zur normalen Prostatafunktion. Hier liegt auch der häufigste Ursprungsort von Neoplasien in der gealterten Prostata, da fast 80% der Prostatakarzinome im Bereich der peripheren Zone entstehen <sup>4,5,7</sup>.

Die physiologische Prostatadrüse besteht aus in Stroma eingebetteten Drüsen und Acini. Die Höhe des Drüsenepithels ist vom Androgenspiegel abhängig, die Variation reicht hier von flach einschichtig über hochprismatisch bis mehrreihig. Dieses ist von einer Schicht basalen Epithels umgeben, welches die Basalmembran bildet <sup>8,9</sup>. Diese Schicht aus extrazellulärer Matrix ist an Stromazellen verankert, die hauptsächlich aus glatten Muskelzellen bestehen, die spontane Kontraktilität fördern und Flüssigkeitsstagnation verhindern <sup>8,9</sup>. Das Stroma enthält auch Fibroblasten, Kollagen und elastische Fasern.

Die Zellen innerhalb der Prostata bilden häufig Tumoren, zumeist im mittleren bis späten Lebensalter <sup>10</sup>. In der Literatur wird davon ausgegangen, dass eine parakrine Signalgebung der Fibroblasten eine entscheidende Rolle bei der Prostatakarzinomentwicklung einnimmt <sup>5,11,12</sup>.

Es wird angenommen, dass diese Stromafibroblasten auch im Tumormikroumfeld (Tumorstroma) eine prokanzerogene Rolle einnehmen, indem sie die epitheliale Transformation induzieren und die Überlebenssignalkaskade stimulieren. Sie tragen vermutlich auch zum anhaltenden Wachstum von Karzinomzellen nach therapeutischer Intervention bei <sup>13-15</sup>.

Zu betonen ist, dass diese epithelialen Zellen im normalen und karzinombefallenen Organ hohe Spiegel des Androgenrezeptors (AR) exprimieren, was vermutlich die Hormonabhängigkeit bei Prostatakarzinomen bedingt <sup>16</sup>. Darüber hinaus sezernieren diese Zellen das prostataspezifische Antigen (PSA), eine Serinprotease, die durch den AR transkriptionell aktiviert wird und bei Männern mit Prostatakarzinom häufig erhöht

ist. Dieses Antigen dient als Screeningmarker, zur Stadieneinteilung und als Verlaufsparemeter unter Therapie des Prostatakarzinoms <sup>16</sup>.

Die tumorinitiierenden Zellen oder die Zellen, aus denen ein Prostataadenokarzinom entsteht, stammen aus den basalen oder luminalen Prostataepithelzellen<sup>17,18,19</sup>. Genetische Mutationen gelten hier als primärer Treiber der Entstehung und Progression. Experimentelle genetische Mutationen von basalen oder luminalen Zellen können zu Tumoren führen, die histologisch verschiedenen Formen von Adenokarzinomen, aber nicht Formen von Basalzellkarzinomen ähnlich sind <sup>20</sup>.

In diesen Modellen wurde die luminalzelluläre Spezifikation des Tumors mit einer hohen Häufigkeit von TMPRSS2-ERG-Genfusion in Verbindung gebracht <sup>20,21</sup>, einem Merkmal, das häufig in Proben von Prostatakarzinompatienten nachgewiesen werden kann <sup>22</sup>.

Die Ätiologie einer wahren Ursprungszelle der menschlichen Prostataadenokarzinome ist jedoch weiterhin umstritten <sup>17,21</sup>. Es wird angenommen, dass das transformierte Epithel während der Tumorentstehung eine Reihe von phänotypischen Veränderungen durchlaufen haben muss, einschließlich Veränderungen der Zellsignalgebung. Diese Veränderungen sind möglicherweise als Folge von genetischen Mutationen zu sehen, die die Transformation von benigner zu maligner Veränderung begünstigen <sup>18,21,23,24</sup>.

Die potenziellen Risikofaktoren für Prostatakarzinome lassen sich in nicht modifizierbare Faktoren, wie Alter, ethnische Herkunft und Familienanamnese, sowie modifizierbare Risikofaktoren, wie Ernährung, körperliche Aktivität, Rauchen und Fettleibigkeit, unterteilen <sup>25</sup>.

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) stellt eine weitere proliferative Erkrankung der Prostata dar, bei der ein abnormales, nicht karzinomassoziertes Zellwachstum und eine Zellproliferation in der Übergangszone der Prostata auftreten. Ähnlich wie beim Prostatakarzinom nimmt die Inzidenz der BPH mit dem Alter zu, wird aber nicht als Prädisposition für Prostatakarzinome angesehen, obwohl Prostatakarzinome auch in der Übergangszone der Prostata entstehen können <sup>26</sup>.

### 2.1.3. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist eine stark verbreitete Erkrankung, die Millionen von Männern weltweit betrifft <sup>27,28</sup>. Es ist global die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern, während sie in Deutschland die häufigste maligne Erkrankung bei Männern darstellt. Sie macht weltweit 7 % der neu diagnostizierten Tumorerkrankungen bei Männern aus, wobei dieser Anteil in entwickelten Regionen mit bis zu 15 % zu beziffern ist <sup>28</sup>. Im Jahr 2020 wurden weltweit 1 414 259 neue Fälle von Prostatakarzinomen registriert <sup>28-30</sup>.

Die weltweite Inzidenz variiert stark. Die höchsten Inzidenzraten finden sich in Australien und Neuseeland in Ozeanien, Nordamerika und Europa sowie in einigen Regionen Südamerikas, wie zum Beispiel Brasilien <sup>28,31</sup>.

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, nimmt mit dem Alter stark zu; mehr als 85 % der neu diagnostizierten Patienten sind über 60 Jahre alt <sup>27,28,32</sup>.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms korreliert positiv mit dem Index der menschlichen Entwicklung (HDI) und dem Bruttoinlandsprodukt, was dazu führt, dass entwickelte Länder im Allgemeinen eine höhere Inzidenz aufweisen als Entwicklungsländer <sup>30</sup>. Umgekehrt ist die Inzidenz jedoch auch in einigen asiatischen Ländern mit einem hohen HDI, wie Japan und Südkorea, niedriger als in westlichen Ländern mit einem ähnlich hohen HDI. Allerdings hat die Inzidenz in diesen Regionen in den letzten Jahrzehnten zugenommen <sup>28,31</sup>.

Die höchste Rate im Jahr 2019 wurde laut dem Robert Koch-Institut für Deutschland mit ca. 68 600 Fällen berichtet und die niedrigste Rate für Bhutan mit drei Fällen <sup>33,34</sup>. Der Grund für diese Unterschiede zwischen den Populationen ist nicht endgültig geklärt. Unterschiede in der medizinischen Versorgungsqualität bezüglich der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sind hierfür teilweise ursächlich <sup>28-30</sup>.

Insgesamt haben Regionen, die viele der einkommensschwachen Länder der Welt umfassen, wie Südasien, Zentralasien und Afrika südlich der Sahara, derzeit die niedrigste Inzidenz von Prostatakarzinomen, aber eine der höchsten jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz <sup>30,35</sup>. Der Anstieg der Inzidenz könnte auf die zunehmende Sensibilisierung für Prostatakarzinome und den zunehmenden Zugang zu diagnostischem Screening in vielen dieser Regionen zurückzuführen sein, da eine erhöhte Screeninghäufigkeit mit einer erhöhten Inzidenz durch Überdiagnose

verbunden ist <sup>36</sup>. Trotz der niedrigeren Inzidenz weisen diese Regionen die höchsten altersstandardisierten Raten von Todesfällen durch Prostatakarzinome auf <sup>30,35</sup>.

Im Jahr 2020 führten Prostatakarzinome zu 375 304 Todesfällen weltweit, was 3,8 % aller Krebstodesfälle entspricht <sup>28–30</sup>. Die höchste Anzahl von Todesfällen wurde in Asien (120 593) verzeichnet, gefolgt von Europa <sup>28–30</sup>.

Studien in Europa mit Langzeit-Follow-up-Daten haben gezeigt, dass wiederholte Vorsorgeuntersuchungen die Erkennung aller Prostatakarzinome (einschließlich der klinisch insignifikanten) erhöhen und die prostatakarzinomspezifische Mortalität senken <sup>33,34</sup>.

Die Ursachen für den Anstieg der altersbedingten Sterblichkeit in den Entwicklungsländern könnten auch mit einer Zunahme der Risikofaktoren für Prostatakarzinome im Zusammenhang mit der wirtschaftlichen Entwicklung zusammenhängen, die die Vorteile, die sich aus den Fortschritten in der öffentlichen Gesundheit und der Behandlung ergeben, übersteigt <sup>28–30</sup>.

Zu den nicht vererbaren Faktoren, von denen allgemein angenommen wird, dass sie die Sterblichkeit im Zusammenhang mit Prostatakarzinomen erhöhen, gehören die Exposition gegenüber Zigarettenrauch, Fettleibigkeit und eine überwiegend westliche Ernährung. Es fehlen jedoch Belege für eine Auswirkung auf die Krankheitsinzidenz <sup>37,38</sup>.

#### **2.1.4. Screening und Diagnostik**

Die Früherkennung von Prostatakarzinomen bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema in der Literatur, der Gesundheits- und Gesellschaftspolitik und in den Medien. Die systematische Untersuchung von asymptomatischen Männern, auch als Massenscreening bezeichnet, wird in den meisten Ländern weltweit nicht empfohlen. Eine Cochrane-Übersicht deutet darauf hin, dass das Screening mittels des prostataspezifischen Antigens (PSA) mit einer erhöhten Diagnoserate verbunden ist, jedoch weder Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch des krebspezifischen Überlebens beobachtet werden konnten <sup>39</sup>. Dennoch zeigte eine randomisierte europäische Studie zur Früherkennung von Prostatakarzinomen (ERSPC) nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren eine Reduktion der Prostatakarzinommortalität in der Screeninggruppe <sup>40</sup>.

Die alleinige Verwendung der digital-rektalen Untersuchung (DRU) in der primärversorgenden Praxis hat eine Sensitivität und Spezifität von unter 60 % und kann daher nicht als alleinige Screeningmaßnahme empfohlen werden, um Prostatakarzinome auszuschließen <sup>41</sup>. Dennoch sollten informierte Männer, die nach ausführlicher Aufklärung und Information eine Früherkennung wünschen, einen PSA-Test durchführen und eine DRU durchlaufen. Eine risikoadaptierte Strategie, die sich an Männern mit einem höheren Risiko für Prostatakarzinome orientiert, könnte die Anzahl unnötiger weiterer Diagnostik reduzieren <sup>42–45</sup>.

Die deutsche S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom betont die Wichtigkeit einer aufgeklärten Diskussion mit den betroffenen Männern über die Vor- und Nachteile der Früherkennung <sup>46</sup>. Hierbei sind die Interpretation von positiven und negativen Testergebnissen, die Gefahr einer Überdiagnose und die möglichen Folgeschritte von zentraler Bedeutung. Wenn Männer nach dieser Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung bevorzugen, kann ihnen ein PSA-Test vorgeschlagen werden <sup>46</sup>.

Die einzige durch die gesetzliche Krankenversicherung jährlich übernommene Vorsorgemaßnahme ist aktuell jedoch die DRU <sup>46</sup>.

Es muss betont werden, dass Bildgebungsverfahren für die Früherkennung von Prostatakarzinomen nicht als erste Untersuchungsmethode angewendet werden sollten <sup>46</sup>. Bei einem erhöhten PSA-Wert sollte eine erneute Kontrolle unter Berücksichtigung der beeinflussenden Faktoren erfolgen <sup>46</sup>. Männer, die den PSA-Test zur Früherkennung fortsetzen möchten, sollten das Intervall der folgenden Untersuchungen an den aktuellen PSA-Wert und das Alter der Patienten anpassen, sofern keine Indikation zur invasiven perinealen oder transrektalen Biopsieentnahme besteht <sup>46</sup>.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt folgende Intervalle:

- Für Männer über 45 Jahre und mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren: Bei einem PSA-Wert unter 1 ng/ml sollte die Untersuchung alle 4 Jahre erfolgen. Bei einem Wert zwischen 1 und 2 ng/ml sollte sie alle 2 Jahre und bei einem Wert über 2 ng/ml jährlich durchgeführt werden.
- Für Männer über 70 Jahre und mit einem PSA-Wert unter 1 ng/ml wird eine weitere PSA-basierte Früherkennung nicht angeraten. (Hier ist jedoch neben dem biographischen auch das individuelle biologische Alter zu berücksichtigen.)



Für die Früherkennung wird eine Prostatabiopsie empfohlen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: ein kontrollierter PSA-Wert von 4 ng/ml oder höher bei der ersten Früherkennungsberatung unter Berücksichtigung der beeinflussenden Faktoren, ein verdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung oder ein ungewöhnlicher PSA-Anstieg (ohne Änderung der Bestimmungsmethode) <sup>46</sup>.

Die endgültige Diagnose eines Prostatakarzinoms kann nur durch histopathologische Begutachtung nach erfolgter Biopsieentnahme erfolgen. Um unnötige invasive Biopsien zu vermeiden, sollte eine weitere Nutzen-Risiko-Abwägung angeboten werden. Die deutsche Leitlinie für das Prostatakarzinom legt großen Wert auf eine umfassende und gründliche Abwägung bei der Indikation zur Diagnostik <sup>46</sup>. Bevor eine Entscheidung zur Biopsie getroffen wird, sollte der Patient über den möglichen Nutzen sowie die Risiken und Folgen einer Prostatabiopsie ausführlich aufgeklärt werden <sup>46</sup>. Die Gewebeentnahme sollte unter transrektalem Ultraschall erfolgen, wobei auffällige Bereiche, welche vorab in der Palpation oder in den bildgebende Verfahren identifiziert wurden, zusätzlich gezielt biopsiert werden sollten <sup>46</sup>.

Üblicherweise werden 10 bis 12 Gewebezylinder entnommen <sup>46</sup>. Die Gewebeentnahme sollte unter antibiotischem Schutz durchgeführt werden und zur Reduzierung des Schmerzempfindens während der Prostatabiopsie sollte zumindest eine lokale infiltrative Betäubung erfolgen <sup>46</sup>.

Bei bestimmten Befundkonstellationen, wie zum Beispiel ausgeprägter High-Grade-PIN (Prostatische intraepitheliale Neoplasie), Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP), isoliertem intraduktalen Karzinom der Prostata (IDC-P) oder verdächtigen PSA-Werten bzw. verdächtigem PSA-Verlauf, sollte eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten empfohlen werden <sup>46</sup>.

Bei einem Verdacht auf Prostatakarzinom sollte eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden. Ergänzend kann die transrektale Ultraschalluntersuchung verwendet werden, wenn sie den aktuellen Qualitätsstandards entspricht <sup>46</sup>.

Es ist von Bedeutung zu betonen, dass bestimmte Verfahren, wie kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung, Ultraschall-Elastographie und computergestützter Ultraschall (Histoscanning), nicht zur Erstdiagnose eingesetzt werden sollten <sup>46</sup>.

Eine MRT der Prostata sollte multiparametrisch (mpMRT) und gemäß den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden <sup>46</sup>. Die mpMRT ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Optimierung der Biopsie, mit einer gepoolten Sensitivität und Spezifität von 0,91 bzw. 0,37 für ISUP-Grad-2-Karzinome und 0,95 bzw. 0,35 für ISUP-Grad-3-Karzinome <sup>46</sup>. Die in der mpMRT als karzinomsuspekt beschriebenen Regionen sollten gezielt biopsiert werden <sup>46</sup>. Zusätzlich zur gezielten Biopsie sollte eine systematische Biopsie durchgeführt werden.

Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT sollte bei anhaltendem Karzinomverdacht eine Bildgebung mittels mpMRT entsprechend den geltenden Qualitätsstandards durchgeführt werden <sup>46</sup>.

Nach einer negativen Zweitbiopsie sollte bei unveränderten klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen <sup>46</sup>.

Patienten, die eine aktive Überwachung (Active Surveillance) als Therapie bei Low-Risk-Prostatakarzinomen in Betracht ziehen, sollten vor der Entscheidung eine mpMRT erhalten, die den aktuellen Qualitätsstandards entspricht <sup>46</sup>. Alternativ kann diese mpMRT innerhalb der ersten 6 Monate nach Einschluss in die Active Surveillance nachgeholt werden, wenn sie nicht initial erfolgt ist <sup>46</sup>.

Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom in der mpMRT (PI-RADS 3–5) sollten diese Bereiche gezielt biopsiert werden und in gleicher Sitzung eine systematische Biopsieentnahme der Prostata erfolgen <sup>46</sup>.

Die PET/CT sollte aufgrund der mangelnden Evidenzlage nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden <sup>46</sup>.

### **2.1.5. Klassifikation und Stadieneinteilung**

Die Klassifikation und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist ein entscheidender Schritt, um die geeignete Behandlungsstrategie mit dem Patienten festzulegen <sup>46</sup>. Die allgemein anerkannte Methode zur Stadieneinteilung basiert auf der aktuellen Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) <sup>47</sup>. Diese Klassifikation ist die Grundlage für viele klinische Studien und wird von zahlreichen verfügbaren Leitlinien zum Prostatakarzinom verwendet <sup>48</sup>.

Die UICC-Klassifikation ermöglicht eine Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms. Die Stadien T1–2 N0 M0 werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom beinhaltet die Stadien T3–4 N0 M0, während N1- und/oder M1-Stadien als fortgeschritten oder metastasiert bezeichnet werden. Ferner wird das lokal begrenzte Prostatakarzinom in Bezug auf das klinische Risiko der prostatakarzinomspezifischen Mortalität in Risikogruppen unterteilt, wie von D'Amico et al. im Jahr 1998 beschrieben:

- Geringes Risiko: PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 und cT-Kategorie 1c, 2a (für dieses Stadium müssen alle drei Parameter zwingend erfüllt sein).
- Mittleres Risiko: PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c <sup>49</sup>.

Diese Kategorisierung bildet die Basis für viele klinische Studien, wobei der PSA-Wert, der Gleason-Score und das T-Stadium als grundlegende Parameter für Nomogramme dienen <sup>46</sup>. Es sollte beachtet werden, dass Änderungen in der aktuellen UICC-Klassifikation im Vergleich zu früheren Versionen sowie Modifikationen in der Beurteilung der Einzelparameter, die für die Einteilung in Risikogruppen wichtig sind (PSA, Gleason, Tumorstadium), bei der Bewertung von Studien zur Stadieneinteilung und bei den Kriterien für Therapieempfehlungen berücksichtigt werden müssen <sup>46</sup>.

## **2.2. Therapiealgorithmen des Prostatakarzinoms**

### **2.2.1. Nicht metastasiertes Prostatakarzinom**

Die deutschen und europäischen Leitlinien geben ausführliche Handlungsempfehlungen für einen Therapiealgorithmus beim nicht metastasierten Prostatakarzinom <sup>46</sup>. Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht metastasierten Prostatakarzinom sollten umfangreich über die Möglichkeiten einer unverzüglichen lokalen Therapie mit Heilungsabsicht aufgeklärt werden <sup>46</sup>.

Im Zuge dieser Aufklärung soll auch auf die Möglichkeit der aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie das abwartende Verhalten und die langfristige Beobachtung mit sekundärer symptomorientierter Therapie (Watchful Waiting) eingegangen werden <sup>46</sup>.

Die aktive Überwachung benötigt eine besonders intensive medizinische Beratung und Unterstützung <sup>46</sup>. Die sekundäre symptomorientierte Therapie im Sinne des Watchful Waiting ist vor allem bei einer Lebenserwartung des Patienten von weniger als 10

Jahren und Multimorbidität indiziert und zählt zu den palliativen Therapieansätzen, bei denen auf engmaschige Kontrollen verzichtet wird <sup>44</sup>.

Nicht kurationsbezogene palliative Strategien mit dem Ziel der Vorbeugung und gegebenenfalls auch Behandlung von Symptomen beinhalten Watchful Waiting, Androgendepression und verschiedene medikamentöse, operative und strahlentherapeutische Eingriffe und Maßnahmen <sup>46</sup>. Bei der Entscheidungsfindung sind Faktoren wie Patientenpräferenzen, begrenzte Lebenserwartung aufgrund von Alter oder Begleiterkrankungen und eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko zu berücksichtigen <sup>46</sup>.

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die sich für eine heilende Behandlung entscheiden, sollten die negativen Auswirkungen und Folgen einer unmittelbaren lokalen Therapie im Vergleich zum Risiko einer verzögerten Behandlung bei aktiver Überwachung berücksichtigt werden <sup>46</sup>. Es ist jedoch zu betonen, dass eine Active Surveillance kein passives Zuwarten, sondern eine aktive Therapie mit kurativer Intention bedeutet.

Patienten, die für eine heilende Therapie infrage kommen, sollten vor der Therapieentscheidung sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile einer radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie als möglicher kurativer Therapieoptionen informiert und beraten werden. Diese Empfehlung hat gleichermaßen Gültigkeit für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom <sup>46</sup>.

Komorbiditätsklassifikationen und dazugehörige Überlebensraten können zur Entscheidungsfindung in Bezug auf die Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms herangezogen werden. Als mögliche und etablierte Beispiele sind hier der Charlson-Score und die ASA-Klassifikation zu nennen <sup>46</sup>.

### **2.2.2. Radikale Prostatektomie (RP): roboterassistierte RP (RARP) und offene retropubische RP (RRP)**

Seit Walsh und Donker erstmals die anatomische, nervenschonende Technik der retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) vorstellten, hat sich diese zum Goldstandard und zur am weitesten verbreiteten Behandlung für Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom entwickelt und bietet bei den meisten Patienten mit klinisch lokalisierter Erkrankung eine gute Therapieoption <sup>50-52</sup>.

In dem Bestreben, die Morbidität der RRP weiter zu senken, wurde 1992 von Schuessler und Kollegen erstmals ein minimalinvasiver chirurgischer Ansatz zur Behandlung von Prostatakarzinomen beschrieben<sup>53</sup>. Die ersten Erfahrungen mit der laparoskopischen radikalen Prostatektomie (LRP) waren jedoch enttäuschend<sup>53</sup>. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Verfahren extrem aufwendig zu erlernen und mit einer flachen Lernkurve verbunden ist und keine Vorteile gegenüber der RRP bietet<sup>54-56</sup>. In der Folge wurde über größere LRP-Serien berichtet, die die Durchführbarkeit des Verfahrens und Ergebnisse zeigten, die mit denen des offenen chirurgischen Ansatzes vergleichbar waren<sup>54-56</sup>. Trotzdem haben die technischen Anforderungen des Eingriffs und die flache Lernkurve die breite Einführung der LRP durch die meisten chirurgisch tätigen Urologen verhindert<sup>54-56</sup>.

Die Einführung des „da Vinci Robotic Surgical System“ (Intuitive Surgical, Inc., CA, USA) im Jahr 2000 durch die Firma Intuitive Surgical war aufgrund der technischen Besonderheiten dieses Systems, wie dreidimensionalen Sehens, optischer Vergrößerung und sieben Freiheitsgraden, ein wichtiger Schritt in Richtung eines minimalinvasiven Ansatzes für die radikale Prostatektomie. Ungefähr ein Jahrzehnt nach der Einführung der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP), in welchem mehrere Modifikationen an der ursprünglichen Operationstechnik vorgenommen wurden, konnte sich das Verfahren etablieren und weit verbreiten<sup>57,58</sup>.

Das Ziel der radikalen Prostatektomie (RP) ist die Eradikation des Prostatakarzinoms, während gleichzeitig die Kontinenz und, wenn möglich, auch die Potenz erhalten bleiben sollen. Sie ist neben der Radiatio die einzige Behandlung für das lokalisierte Prostatakarzinom, die in einer randomisierten, kontrollierten Studie einen Vorteil für das Gesamtüberleben und das krebspezifische Überleben im Vergleich zum Watchful Waiting gezeigt hat<sup>50</sup>.

Patienten sollte dieses Verfahren nicht allein aufgrund ihres Alters vorenthalten werden, sofern sie eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben und eine Aufklärung über erhöhte Inkontinenzraten erfolgt<sup>59</sup>. Sie sollen vorab darüber informiert werden, dass ein höheres Alter mit einem erhöhten Risiko für Inkontinenz verbunden ist<sup>59</sup>.

Eine nervenschonende RP kann bei den meisten Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom sicher durchgeführt werden. Wenn es gelingt, die

parasympathischen Nervenäste des Beckenplexus zu erhalten, bleibt zum Teil auch die erektile Funktion erhalten <sup>60</sup>.

Ein hohes Risiko für eine extraprostatiche Ausbreitung, wie beispielsweise jeder cT2c- oder cT3-Befund oder jeder ISUP-Score > 3, ist eine übliche Kontraindikation für eine nervenschonende Operation. Ein extern validiertes Nomogramm zur Vorhersage des seitenspezifischen Risikos für extraprostatiche Ausbreitung kann bei der Entscheidungsfindung helfen <sup>61</sup>. Eine multiparametrische MRT kann bei der Entscheidung über ein nervenschonendes Vorgehen hilfreich sein, da sie eine gute Spezifität (0,91; 95 %-CI [0,88; 0,93]) bei allerdings nur geringer Sensitivität (0,57; 95 %-CI [0,49; 0,64]) für die Erkennung von pT3a-Stadien hat <sup>62</sup>.

Außerdem bleibt die Erfahrung des Operateurs von größter Bedeutung. Es wurde gezeigt, dass das Ergebnis im Sinne der Morbidität nach RP sowohl von der Erfahrung des Operateurs als auch von der Anzahl der jährlich durchgeführten Operationen in der jeweiligen Klinik abhängt <sup>63,64</sup>. Obwohl weltweit verschiedene Kriterien festgelegt wurden, reicht der Evidenzgrad nicht aus, um einen spezifischen unteren Grenzwert für die Mindestzahl von Operationen pro Jahr festzulegen. In der deutschen Leitlinie werden als Mindestanzahl pro Jahr 50 Eingriffe pro Klinik und 25 Eingriffe pro Operateur angegeben <sup>46</sup>.

Es gibt immer noch keine eindeutige Evidenz dafür, dass einer der möglichen chirurgischen Ansätze (offen, laparoskopisch oder roboterassistiert) als überlegen anzusehen ist, wie in einer systematischen Übersichtsarbeit hervorgehoben wurde <sup>65</sup>. Die roboterassistierte Prostatektomie ist mit einer geringeren perioperativen Morbidität und einer reduzierten Rate positiver Absetzungsränder im Vergleich zur laparoskopischen Prostatektomie verbunden, obwohl es hier erhebliche methodische Unsicherheiten gibt. Es gibt keine formalen Unterschiede in den krebsbezogenen Kontinenz- oder Erektile-Dysfunktion(ED)-Ergebnissen <sup>65</sup>.

Nach 24 Monaten Nachbeobachtung zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 326 Männern keine signifikanten Unterschiede in den funktionellen Ergebnissen zwischen dem offen-chirurgischen und dem roboterassistierten Ansatz. Bei Letzterem ist jedoch die Frühkontinenzrate höher und die Frühmorbidität und der intraoperative Blutverlust geringer <sup>66</sup>.

### **2.2.3. Pelvine Lymphadenektomie (PLND)**

Die pelvine Lymphadenektomie (PLND) bezeichnet den chirurgischen Eingriff, bei dem Lymphknoten im Beckenbereich entfernt werden. Gemäß der deutschen Leitlinien ist es erforderlich, dass Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, umfassende Informationen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung sowie die Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie erhalten <sup>46</sup>.

Bei Patienten mit einem geringen Risikoprofil, das durch ein klinisches T1c-Stadium, einen PSA-Wert unter 10 und einen Gleason-Score von 6 oder weniger charakterisiert ist, könnte eine Lymphadenektomie möglicherweise nicht erforderlich sein <sup>46</sup>.

Es ist zu beachten, dass das Ausmaß der Lymphadenektomie mit der Wahrscheinlichkeit für ein nodal positives Ergebnis korreliert. Dies erlaubt eine präzise Stadienklassifizierung und den frühzeitigen Beginn einer adjuvanten Therapie bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen <sup>46</sup>.

Wenn eine Lymphadenektomie durchgeführt wird, sollte mindestens der Bereich der Fossa obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa einbezogen werden, was als Standard-Lymphadenektomie bezeichnet wird. Dabei sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden <sup>46</sup>.

Trotz neuer Bildgebungstechniken bleibt die PLND der Goldstandard für die N-Stadien-Bestimmung. Das individuelle Risiko, positive Lymphknoten zu finden, kann mit extern validierten präoperativen Nomogrammen abgeschätzt werden <sup>67</sup>. Aktualisierte Versionen mit einem höheren Schwellenwert, die auch Befunde der multiparametrischen MRT und Ergebnisse der Biopsie beinhalten, wurden entwickelt <sup>68,69</sup>. Während ein kürzlich aktualisiertes Nomogramm möglicherweise das klinisch effektivste Werkzeug bis heute darstellt, da es mehr Patienten vor einer unnötigen PLND bewahren könnte (bei Verwendung eines Schwellenwertes von 7%), steht eine vollständige externe Validierung noch aus <sup>68,70</sup>.

Ein Risiko für Lymphknotenmetastasen von über 7% ist eine Indikation für eine erweiterte PLND (ePLND). Diese beinhaltet die Entfernung der Lymphknoten, die die äußere Beckenarterie und -vene überlagern, der Lymphknoten innerhalb der Fossa obturatoria, die sich kranial und kaudal zum Nervus obturatorius befinden, der Lymphknoten medial und lateral zur inneren Beckenarterie und der Lymphknoten, die die gemeinsame Beckenarterie und -vene bis zur Kreuzung des Ureters überlagern.

Die Forschungsergebnisse legen nahe, dass eine PLND, sofern sie angewendet wird, in ihrer erweiterten und in einer anatomisch geeigneten Form durchgeführt werden sollte <sup>71</sup>.

Ob eine erweiterte oder limitierte PLND in Bezug auf das Gesamtüberleben zu favorisieren ist, wird aktuell von der laufenden prospektiven, multizentrischen, randomisierten SEAL-2-Studie untersucht, deren Ergebnisse in einigen Jahren erwartet werden.

Darüber hinaus zeigt sich, dass bei Prostatakarzinomen mit niedrigem Risiko Lymphknotenmetastasen eher selten auftreten, weshalb eine mögliche PLND ausführlich mit dem Patienten erörtert werden sollte. Besonders bei Prostatakarzinompatienten mit mittlerem bis hohem Risiko und anstehender radikaler Prostatektomie wird empfohlen, eine erweiterte PLND in Betracht zu ziehen <sup>72</sup>.

Es wird empfohlen, dass die Lymphknoten jeder Region separat zur pathologischen Analyse eingeschickt werden. Dieses Vorgehen führt zu einer verbesserten pathologischen Stadieneinteilung. Die erweiterte Lymphadenektomie geht jedoch mit einer höheren Komplikationsrate (19,8% vs. 8,2%) einher, die hauptsächlich durch symptomatische Lymphozelen bedingt ist <sup>72</sup>.

Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass die Durchführung einer ePLND während einer RP die onkologischen Ergebnisse, einschließlich des Überlebens, nicht verbesserte <sup>72</sup>.

Es wird jedoch allgemein anerkannt, dass die ePLND wichtige Informationen für die Stadieneinteilung und Prognose liefert. Eine Sentinel-Lymphknotendisektion zeigte in einer systematischen Übersichtsarbeit eine Sensitivität von 95,2% und einen negativen prädiktiven Wert von 98,0% beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei ePLND <sup>73</sup>.

Aufgrund bisher noch unzureichender Evidenz wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie jedoch noch als experimentelles Verfahren zur Lymphknotenstadieneinteilung betrachtet <sup>73</sup>.

Bei Männern mit einem lymphknotenpositiven Befund nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom konnte durch eine frühe adjuvante Androgendeprivationstherapie (ADT) eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80% erreicht werden <sup>74</sup>.



Die pelvine Strahlentherapie (RT) in Kombination mit einer langfristigen ADT schien bei lymphknotenpositiven Prostatakarzinompatienten, die mit einer ePLND im Zuge der radikalen Prostatektomie behandelt wurden, vorteilhaft zu sein. Hier zeigte sich mindestens eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und möglicherweise auch eine Verbesserung Überlebens <sup>75-77</sup>.

Die optimalen Kandidaten für eine adjuvante Therapie bleiben unklar. Als mögliche Kriterien kommen die Anzahl der positiven Lymphknoten, der ISUP-Score und der R-Status in Betracht <sup>75-77</sup>.

Es liegen keine Daten zur externen Strahlentherapie als alleiniger adjuvanter Therapie vor.

## **2.2.4. Metastasiertes Prostatakarzinom**

### **2.2.4.1. Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)**

Im Falle eines metastasierten Prostatakarzinoms sind grundsätzlich das hormonsensitive bzw. hormonnaive Stadium (mHSPC) von dem konsekutiven Stadium der Kastrationsresistenz (mCRPC) zu unterscheiden <sup>46</sup>.

Die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) erfordert zunächst eine Klassifizierung der Patienten in High und Low Volume sowie High und Low Risk <sup>46</sup>.

Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinie sollten Patienten ausreichend über den palliativen Charakter der Behandlung, den Einfluss auf die Lebensqualität sowie mögliche Nebenwirkungen in der Therapie des mHSPC informiert werden <sup>46</sup>.

Im Falle von Patienten mit gutem Gesundheitszustand (ECOG 0–1) und mHSPC stellt die Kombination von Androgendeprivation (ADT) und einer neuartigen Hormontherapie mit Wirkstoffen wie Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateron (hier in Kombination mit Prednison/Prednisolon) die Standardtherapie dar <sup>46</sup>.

Die Androgendeprivation (ADT) wird medikamentös mittels LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten und in Einzelfällen auch operativ mittels bilateraler Orchiektomie nach Riba durchgeführt <sup>46</sup>.

Eine Chemotherapie mit Docetaxel sollte als Zusatz zur Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem (M1) hormonsensitiven High-Volume-Prostatakrebs (mHSPC) erwogen werden. Eine Zulassung von Docetaxel in Kombination mit der ADT besteht auch für das Low-Volume-Prostatakarzinom <sup>46</sup>.

In der CHAARTED-Studie zeigte sich, dass eine Kombination von ADT und Docetaxel im hormonsensitiven Stadium mit einem Überlebensvorteil einhergeht <sup>78</sup>.

Neuere Therapieregime, die sogenannten Triple-Therapien, kombinieren ADT und Docetaxel mit Abirateron oder Darolutamid <sup>79</sup>.

Vor Durchführung einer Chemotherapie soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass diese eine höhere Toxizität im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen aufweist. Die Wahl der Therapie sollte sich an Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Komorbiditäten orientieren <sup>46</sup>.

#### **2.2.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)**

Ein biochemischer Progress unter ADT in Kombination mit einem neuen Antiandrogen bzw. einer Triple-Therapie mit zusätzlicher Gabe von Docetaxel bedeutet eine Kastrationsresistenz der Prostatakarzinomzellen. Hier wird das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) vom nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) unterschieden <sup>46</sup>.

Eine therapeutische Option beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist die Gabe von Cabazitaxel in Kombination mit Prednisolon bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten <sup>80</sup>.

In die PROfound-Studie wurden Patienten mit Progress eines mCRPC unter ADT und Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron eingeschlossen. In der Gruppe von Patienten, die in der genetischen Testung eine Mutation in den Genen für die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) aufwiesen, zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Gabe des PARP-Inhibitors Olaparib im Vergleich zur Gabe der jeweils anderen noch nicht erhaltenen neuen antihormonellen Therapie (Enzalutamid oder Abirateron) <sup>81</sup>.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der MAGNITUDE-Studie, dass die Therapie mit einem PARP-Inhibitor bei Patienten ohne HRR-Mutation keinen Überlebensvorteil bewirkt <sup>82</sup>.

Außerdem wurde in der PROpel-Studie nachgewiesen, dass bei Patienten mit mCRPC eine Kombination aus Abirateron und Olaparib auch unabhängig vom HRR-Status zu einem längeren progressionsfreien Überleben führt <sup>83</sup>.

Bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen und mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien zur Behandlung

des mCRPC kann die Radioligandentherapie mit Radium-223-dichlorid angewendet werden. Dies gilt auch für Patienten, bei denen keine andere Therapie geeignet ist <sup>84</sup>. Eine Lutetium-177-PSMA-617-Ligandentherapie kommt bei Patienten mit PSMA-positiven Befunden und nach Therapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweginhibitor und einer erfolgten Chemotherapie in Betracht <sup>85</sup>.

#### **2.2.4.3. Oligometastasiertes Prostatakarzinom**

Ein oligometastasiertes Prostatakarzinom wird als ein Tumor mit maximal 4 mittels konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen definiert <sup>86</sup>.

Für Patienten mit neu diagnostiziertem oligometastasierten Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur systemischen Behandlung eine perkutane Strahlentherapie der Prostata empfohlen werden <sup>86</sup>.

Eine radikale Prostatektomie wird als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakrebs kontrovers diskutiert, sie kann bei gut selektierten Patienten nach einer interdisziplinären Tumorkonferenz als Teil einer multimodalen Therapie vorgeschlagen werden <sup>87,88,86</sup>.

Die auf Metastasen gerichtete lokal-ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakrebs ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, könnte aber zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression genutzt werden <sup>86</sup>.

### **2.3. Komplikationen der radikalen Prostatektomie**

Die radikale Prostatektomie kann zu Komplikationen wie intraoperativem Blutverlust, Wundinfektion, Schmerzen, Harnröhrenstriktur (der vesikourethralen Anastomose), Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion, Lymphozele und Verletzungen des Ureters oder Rektums führen <sup>89</sup>.

Postoperative Inkontinenz und erektile Dysfunktion (ED) sind häufige Probleme nach einer radikalen Prostatektomie (RP). Es gibt keinen signifikanten Unterschied basierend auf dem angewendeten chirurgischen Ansatz. Bei einem roboterassistierten Eingriff liegt die allgemeine Kontinenzrate bei 89–100%, verglichen mit 80–97% bei einem retropubischen Ansatz <sup>90</sup>.

In einer prospektiven, kontrollierten, nicht randomisierten Studie mit Patienten aus 14 Zentren betrug die Inkontinenzrate 12 Monate nach dem Eingriff 21,3% nach roboterassistierter und 20,2% nach offener Operation. Die adjustierte Odds-Ratio

(OR) betrug 1,08 (95 %-CI [0,87; 1,34]). Eine erektile Dysfunktion unterschiedlichen Ausmaßes wurde bei 70,4 % der Patienten nach roboterassistierter und bei 74,7 % nach offener Operation beobachtet. Die adjustierte OR betrug 0,81 (95 %-CI [0,66; 0,98])<sup>91</sup>.

In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie wurde kein Unterschied in den funktionellen Ergebnissen zwischen offener und roboterassistierter Operation nach 2 Jahren festgestellt<sup>66</sup>.

#### **2.4. Ziel der Arbeit**

Die PLND gilt weiterhin als Goldstandard für das Lymphknoten-Staging bei Patienten mit Prostatakarzinomen und wird gleichzeitig mit der RP durchgeführt.

Eine häufige und oft symptomatische spezifische Komplikation der PLND ist die Bildung einer Lymphozele, insbesondere entlang der Iliakalachse<sup>92-94</sup>. In der Regel benötigen nur symptomatische Lymphozelen eine weitere Behandlung mittels Punktion, Einlage einer Drainage, Instillation von Doxycyclin oder einer chirurgischen Marsupialisation. Dennoch stellen Lymphozelen mit einer berichteten Inzidenz von 2,6–9,1 % eine sehr relevante Komplikation dar<sup>92-97</sup>.

Eine systematische Übersichtsarbeit ergab, dass etwa 25 % der Lymphknotenmetastasen um die innere Iliakalarterie herum lokalisiert sind und die Mehrheit der Metastasen bei Patienten mit mittlerem oder hohem Prostatakarzinomrisiko gefunden wurden. Sie deutet somit bei diesen Patienten auf einen günstigen Ansatz für die ePLND hin, da diese Lymphknoten bei ihr mit erfasst werden<sup>71</sup>.

Darüber hinaus ist umstritten, welcher chirurgische Ansatz (RARP oder RRP) in Bezug auf die Entwicklung von symptomatischen Lymphozelen zu bevorzugen ist<sup>98-101</sup>. Zudem gibt es bisher keine klar definierten präoperativen Risikofaktoren für die postoperative Entwicklung einer symptomatischen Lymphozele. Das Wissen um diese Risikofaktoren könnte jedoch eine Verbesserung in der individualisierten Therapie für Patienten mit höherem Risiko für symptomatische Lymphozelen ermöglichen.

Basierend auf der aufgeführten Evidenz ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die präoperativen und intraoperativen Risikofaktoren für das Auftreten symptomatischer Lymphozelen im Rahmen einer retrospektiven Analyse zu ermitteln. Analysiert wurden

die Daten von 592 Patienten, die sich in der Zeit von 2015 bis 2018 einer RRP oder RARP in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Köln unterzogen hatten.

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

#### **3.1. Ethische Aspekte**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Köln genehmigt (Votumnummer: 20-1407) und folgt den Empfehlungen der STROBE(strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)-Guidelines für retrospektive Kohortenstudien. Sie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und den einschlägigen lokalen Vorschriften durchgeführt.

#### **3.2. Studiendesign und Patientenpopulation**

Die vorliegende monozentrische retrospektive Kohortenstudie schloss 592 Patienten ein, die sich zwischen September 2015 und Dezember 2018 in der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und Roboter-assistierte Chirurgie des Universitätsklinikums Köln einer offenen retropubischen oder roboterassistierten radikalen Prostatektomie mit PLND unterzogen hatten.

Es wurde zunächst eine Prostatektomie-Datenbank erstellt und in dieser alle Patienten, die sich im betreffenden Zeitraum diesen Eingriffen unterzogen hatten, mit Name und Geburtsdatum erfasst. Anschließend wurden sämtliche vorhandenen Aufzeichnungen gesichtet, ausgewertet und die erhobenen Daten in einer Excel-Tabelle zusammengeführt. Als Grundlage dienten hier alle im Patienteninformationssystem verfügbaren Dokumente, wie beispielsweise die stationären und ambulanten medizinischen Aufzeichnungen sowie Aufnahmeprotokolle, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle, pathologische und radiologische Befunde, Entlassungsberichte, Pflegeberichte und Korrespondenz mit lokalen Ärzten außerhalb der oben genannten Einrichtung.

Die Operationen wurden nur von sehr erfahrenen Chirurgen durchgeführt.

Patienten, die an der multizentrischen, prospektiven, zweiarmigen, randomisierten Open-Label-Cross-over-Phase-III-Studie SEAL-2 (siehe Deutsches Register Klinischer Studien, ID: DRKS00012763) teilnahmen, wurden nach dem Zufallsprinzip in die Gruppen der standard (Fossa obturatoria) oder erweiterten (A. iliaca externa, Fossa obturatoria, A. iliaca interna und A. iliaca communis bis zum kreuzenden Harnleiter) pelvinen Lymphadenektomie eingeteilt. Die SEAL-2-Studie diente dem

Vergleich einer ausgedehnten mit einer standardmäßigen pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie. In die SEAL-2-Studie wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit Prostatakarzinomen mit mittlerem und hohem Risiko nach D'Amico eingeschlossen <sup>49</sup>. Sichtbare Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen mussten präoperativ durch CT und Szintigraphie ausgeschlossen worden sein. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die SEAL-2-Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Abgesehen davon wurde bei allen anderen Patienten, die außerhalb der SEAL-2-Studie behandelt wurden, eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der SEAL-2-Studie (siehe Deutsches Register Klinischer Studien, ID: DRKS00012763).

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Stanzbioptisch gesichertes Prostatakarzinom mit intermediärem oder hohem Risikoprofil (definiert als Gleason-Score 7–10 oder PSA > 10 ng/ml)	Manifestes Zweitkarzinom
Laut DRU/TRUS lokal operabler Tumor	Histologisch oder durch Bildgebung gesicherte Metastasierung
ASA-Status 1, 2 sowie Charlson-Comorbidity-Score 0–1	Myokardinfarkt oder Apoplex innerhalb der letzten 6 Monate
Negatives Knochenszintigramm (Durchführung leitlinienkonform obligat bei PSA > 20 ng/ml oder Biopsie Gleason-Score 8–10)	Bestehende schwere kardiovaskuläre (Grad III–IV gemäß NYHA), pulmonale (pO <sub>2</sub> < 60 mmHg), renale, hepatische oder hämatopoetische (z. B. schwere Knochenmarksaplasie) Erkrankungen
Unauffälliges CT-Abdomen/-Becken (Durchführung leitlinienkonform obligat bei PSA > 20 ng/ml oder Biopsie Gleason-Score 8–10)	Schwere aktive oder chronische Infektionen (z. B. pos. HIV-Ak-Test, HBs-Ag-Nachweis im Serum und/oder chronische Hepatitis)
Allgemeinzustand nach Karnofsky ≥ 80%	Schwere psychiatrische Erkrankungen
Alter 18 bis 75 Jahre	Vorangegangene Chemotherapie (präoperative antiandrogene Therapie ≤ 3 Monate ist erlaubt)
Schriftliches Einverständnis des Patienten	Vorangegangene pelvine Strahlentherapie
Ausreichende hämatologische, gerinnungsphysiologische und renale Funktion	Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
Compliance des Patienten und geographische Nähe für adäquates Follow-up	Personen, die in einem Abhängigkeitsverhältnis oder



	Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer stehen
	Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung

### **3.3. Chirurgische Technik und perioperative Versorgung**

#### **3.3.1. Standard-PLND**

Während der roboterassistierten oder offenen retropubischen radikalen Prostatektomie wurde eine standardmäßige pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Diese erfolgte bei der offenen retropubischen radikalen Prostatektomie durch einen Zugang über einen Schnitt in der Mittellinie des Unterbauches zwischen Bauchnabel und Symphyse. Bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie wird ein transperitonealer Zugang über mehrere kleine abdominelle Schnitte genutzt.

Die Lymphknoten in der Fossa obturatoria und in der Fossa iliaca externa wurden en bloc herauspräpariert und histopathologisch untersucht. Für die histopathologische Analyse wurde jeder Lymphknoten nach einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung untersucht. Eine immunhistochemische Färbung wurde nur dann durchgeführt, wenn der Befund der Hämatoxylin-Eosin-Färbung negativ war.

#### **3.3.2. Erweiterte PLND**

Während der roboterassistierten oder offenen retropubischen radikalen Prostatektomie wurde eine erweiterte Lymphadenektomie des Beckens mit den zuvor bereits beschriebenen offenen extraperitonealen oder transperitonealen Zugangswegen durchgeführt.

Die Grenzen der bilateralen pelvinen Lymphknotendisektion waren kranial die Aortenbifurkation, kaudal die Vena iliaca circumflexa und das Cooper-Band, lateral die Vena iliaca externa und medial der Ureter. Die Lymphknoten in jedem der 9 Sektionsfelder wurden en bloc seziiert und histopathologisch untersucht (Abbildung 1). Gefrierschnitte wurden nur bei makroskopisch verdächtigen Lymphknoten durchgeführt.

Die roboterassistierte oder offene retropubische radikale Prostatektomie wurde entsprechend den Leitlinien bei den Patienten mit lokal operablen Tumoren (Einschlusskriterium der Studie) fortgesetzt.

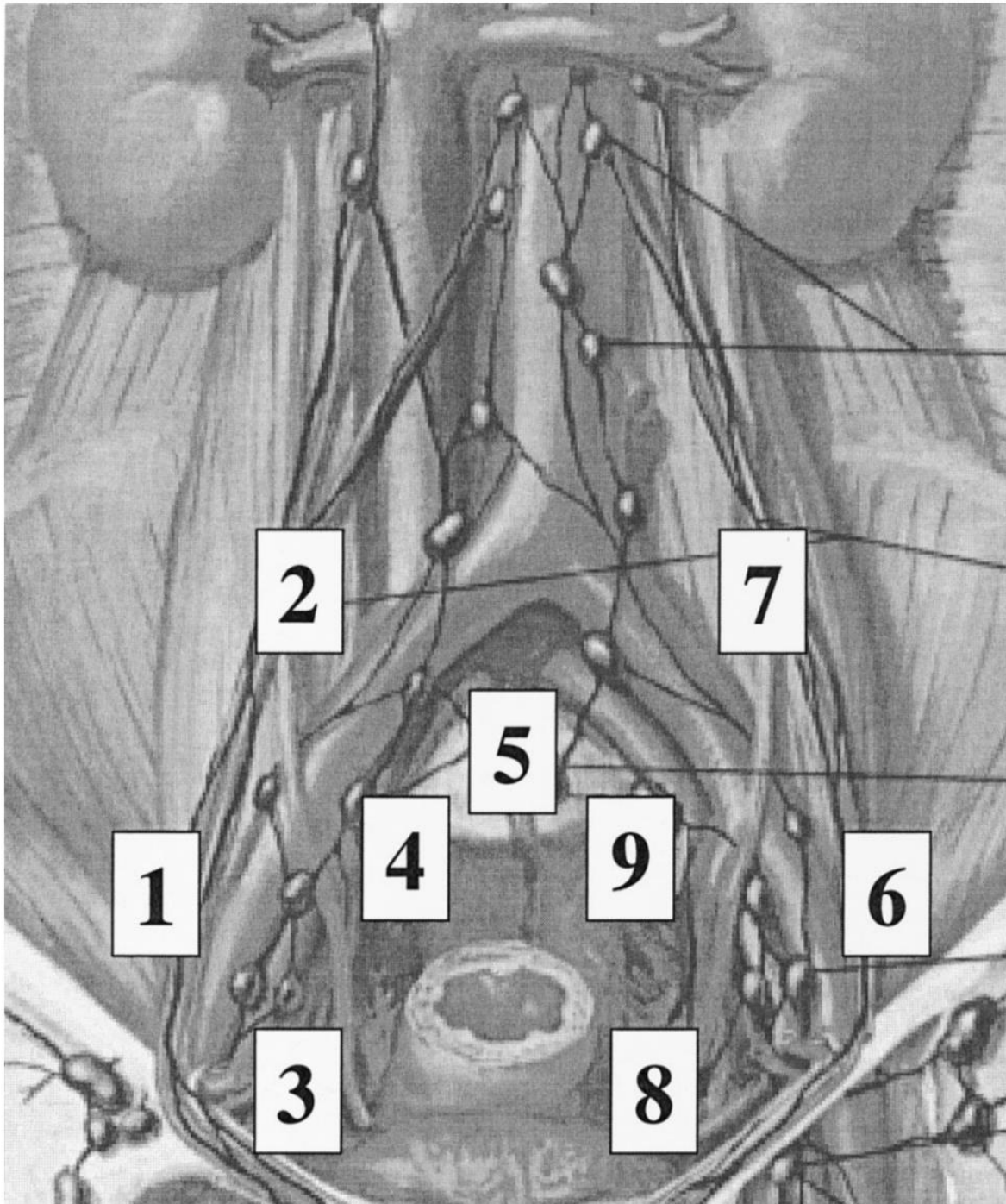


Abbildung 1: Verteilung und Lokalisierung von 9 selektiven Feldern für die erweiterte pelvine Lymphadenektomie, einschließlich der Lymphknoten der rechten A. iliaca externa (1), der A.iliaca communis (2), der Fossa obturatoria (3) und der A.iliaca interna (4), der präsakralen Lymphknoten (5) und der linken Lymphknoten der A.iliaca externa (6), der A.iliaca communis (7), der Fossa obturatoria (8) und der A.iliaca interna (9).

Abbildung aus: Heidenreich A and VZ and Knobloch, R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002 <sup>95</sup>.

### **3.3.3. Perioperative Versorgung**

Routinemäßig wurde bereits intraoperativ eine 20-F-Drainage in die Fossa obturatoria eingelegt. Wenn die Drainagemenge postoperativ weniger als 50 ml/24 h betrug, wurde sie entfernt. Eine Zystographie mit Kontrastmittel wurde am fünften postoperativen Tag durchgeführt, um die Durchgängigkeit und Dichtigkeit der Anastomose zu überprüfen. Bei dichten Anastomoserverhältnissen und nach Ausschluss einer Leckage wurde der transurethrale Katheter entfernt.

Vor der Entlassung am nächsten Tag wurde bei allen Patienten eine abdominale Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um auch asymptomatische Lymphozelen zu identifizieren.

Gemäß den Leitlinien erhielten alle Patienten eine tägliche Dosis von 4000 U niedermolekularem Heparin (NMH) durch subkutane Injektion in den Oberschenkel oder das Abdomen, beginnend am Tag nach der Operation und für 21 Tage postoperativ. Wurden die Patienten präoperativ mit Warfarin behandelt, erfolgte ein Bridging mit NMH, welches an Gewicht und Nierenfunktion angepasst war. Wenn die Patienten neue orale Antikoagulanzen (NOACs) einnahmen, wurde die Medikation mindestens 48 Stunden vor der Operation unterbrochen. Diese Patienten wurden 1–2 Wochen nach der Operation wieder auf ihre Antikoagulanzen umgestellt, während sie in der Zwischenzeit NMH erhielten.

### **3.4. Definition und Diagnostik der symptomatischen Lymphozele**

Wenn Patienten mit Symptomen vorstellig wurden, die verdächtig auf Lymphozelen waren, wurde als erstes bildgebendes Verfahren die Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine Computertomographie des Beckens angeordnet und durchgeführt, um die anatomische Lokalisation und das Ausmaß der Lymphozele zu beurteilen. Eine Lymphozele galt als symptomatisch, wenn sie Beckenschmerzen, Infektionen/Sepsis, Hydronephrose, tiefe Venenthrombose, Miktionsbeschwerden und/oder einseitige Beinödeme verursachte.

### **3.5. Studienvariablen und Datenextraktion**

Die demographischen Patientencharakteristika, der BMI, die präoperativen Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Werte (Gesamt-PSA, freies PSA und PSA-Ratio

(Quotient freies PSA/Gesamt-PSA)), die PSA-Dichte (Quotient Gesamt-PSA/Prostatavolumen), die Art der oralen Antikoagulation, frühere abdominelle Operationen, frühere Strahlentherapie der Prostata, das pathologische Tumorstadium, der Gleason-Score, die chirurgischen Parameter (Anzahl der resezierten Lymphknoten, offene retropubische oder roboterassistierte transperitoneale RP) und die Anzahl der Lymphknotenmetastasen wurden erfasst und analysiert.

Darüber hinaus wurden lymphozelenassoziierte Parameter von Patienten mit symptomatischer Lymphozele (SL) erhoben (Zeit bis zur SL und Therapie der Lymphozele).

### **3.6. Statistische Datenanalyse**

Nach der Erstellung einer Excel-Tabelle zur Dokumentation der Rohdaten erfolgte nach entsprechender Vor- und Aufbereitung der Import des Datensets in die Statistikprogramme. Die statistische Analyse wurde mit SPSS (IBM Corp., veröffentlicht 2017, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY, USA) und R (R Core Team [2017], Version 3.5.1, Inc., Wien, Österreich) durchgeführt. Daraufhin wurde zunächst eine strukturierte Datencodierung durchgeführt. Anschließend erfolgten eine deskriptive Statistik und eine explorative Datenanalyse mit Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für die metrischen Variablen.

Für kontinuierliche Variablen wurden entweder der Median und Interquartilsabstand oder der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Für kategoriale Variablen wurden die relative Häufigkeit (%) und die absolute Häufigkeit (n) bestimmt. Hierbei wurden im Rahmen der explorativen Datenanalyse Boxplots, Kreisdiagramme und Balkendiagramme zur Illustration der metrischen und kategorialen Variablen erstellt. Die Boxplots der metrischen Variablen stellen den Median und den Interquartilsabstand dar. Die Balkendiagramme und Kreisdiagramme stellen die relativen Häufigkeiten der kategorialen Variablen dar.

Der Vergleich der Häufigkeiten unter Berücksichtigung des erwarteten Auftretens erfolgte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder des Exakten Fisher-Tests. Beide Tests werden verwendet, um festzustellen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den erwarteten Häufigkeiten und den beobachteten Häufigkeiten in einer oder mehreren Kategorien einer Kontingenztabelle besteht. Zur Überprüfung der Normalverteilung kontinuierlicher Variablen wurde der

Shapiro-Wilk-Test genutzt. Der Vergleich der kontinuierlichen Variablen wurde dann je nach Stichprobenverteilung mit dem  $t$ -Test oder dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die Assoziation zwischen dem Auftreten von SLs und den erfassten Werten wurde durch binäre univariate und multivariate logistische Regression berechnet. Die logistische Regression ist eine statistische Methode zur Modellierung von Beziehungen zwischen einer binären abhängigen Variable und einer oder mehreren unabhängigen Variablen. Sie wird häufig in medizinischen Studien verwendet, um Risikofaktoren für Krankheitszustände zu identifizieren.

In diesem Fall wurde sie verwendet, um die Assoziation zwischen dem Auftreten von symptomatischen Lymphozelen (SLs) und verschiedenen Studienvariablen zu untersuchen.

Bei der univariaten logistischen Regression wird nur eine unabhängige Variable betrachtet, um den Effekt auf die abhängige Variable zu analysieren.

Im Kontext dieser Studie wurde jede Variable einzeln in Bezug auf das Auftreten von SLs analysiert.

Die multivariate logistische Regression hingegen ermöglicht die gleichzeitige Untersuchung mehrerer unabhängiger Variablen. Diese Methode hilft, das Risiko oder die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SLs basierend auf einer Kombination von Faktoren zu schätzen, und ermöglicht die Kontrolle für potenzielle Störfaktoren.

Durch Hinzufügen, Entfernen oder Ersetzen von Variablen im Regressionsmodell wurden mehrere Szenarien berechnet, um die Assoziationen für unabhängige Variablen anzupassen.

Die Odds-Ratio (OR) und der durchschnittliche marginale Effekt (AME) wurden für jede Variable berechnet.

Die OR ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen einer Exposition (in diesem Fall den untersuchten Variablen) und einem Ergebnis (dem Auftreten von SLs). Eine OR größer als 1 deutet auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von SLs hin, während eine OR kleiner als 1 ein vermindertes Risiko anzeigt. Das Konfidenzintervall der OR darf die 1 nicht beinhalten, um als statistisch signifikant zu gelten.

Der AME ist eine Methode zur Quantifizierung des durchschnittlichen Effekts, den eine Veränderung einer unabhängigen Variable auf die Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses hat, über alle Beobachtungen hinweg. In dieser Studie wurde der AME

berechnet, um den absoluten Risikoanstieg pro Einheit für die signifikanten Prädiktoren zu analysieren.

Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Der p-Wert ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Zusammenhang zwischen den Variablen auf Zufall beruht. Ein p-Wert kleiner als 0,05 deutet darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachteten Ergebnisse auf Zufall beruhen, gering ist.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Deskriptive Statistik**

Die klinischen und pathologischen Merkmale der Studienkohorte sind in Tabelle 2 detailliert aufgeführt.

#### **4.1.1. Patientencharakteristika**

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 Jahren, wobei die Altersspanne von 40 bis 83 Jahre reichte.

Der mediane BMI der Patienten betrug 26,8 kg/m<sup>2</sup>, mit einer Spannweite von 18,2 bis 42,5 kg/m<sup>2</sup>.

Der mediane PSA-Wert betrug 8,96 ng/ml, wobei die Werte zwischen 0 und 124 ng/ml lagen. Das freie PSA lag im Median bei 0,92 ng/ml und der PSA-Quotient (bzw. die PSA-Ratio = freies PSA/Gesamt-PSA) im Median bei 0,11.

Das mediane Prostatavolumen betrug 56 ml, mit einem Interquartilsabstand von 7 bis 180 ml. Die PSA-Dichte (bzw. der PSA-Volumen-Quotient = Gesamt-PSA/Prostatavolumen) betrug im Median 0,16 ng/ml<sup>2</sup>.

#### **4.1.2. Vorbehandlungen und chirurgische Techniken**

Von den ausgewerteten Patienten hatten 247 (41,7%) bereits eine vorherige abdominelle Operation und 44 (7,4%) eine frühere Strahlentherapie im Bereich der Prostata erhalten.

Die Mehrheit der Patienten, 556 (93,9%), erhielt präoperativ keine gerinnungshemmenden Medikamente, während 36 (6,1%) mit Warfarin oder NOACs behandelt wurden.

Die chirurgische Technik variierte, wobei 376 (63,5%) der Patienten eine RRP und 216 (36,5%) eine RARP erhielten.

#### **4.1.3. Tumorcharakteristika**

In Bezug auf das Tumorstadium zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten (251 entsprechend 42,4%) im Stadium pT2c war. Die Verteilung der übrigen Stadien war wie folgt: pT2a: 5,1%, pT2b: 3,0%, pT3a: 18,1%, pT3b: 30,2% und pT4: 0,5%.

Vier Patienten (0,7%) hatten entweder kein nachweisbares Tumorstadium oder keinen Tumor in der endgültigen Histologie.



Der Gleason-Score, ein Maß für die Aggressivität des Prostatakarzinoms, variierte ebenfalls. Die Mehrheit der Patienten hatte einen Score von 7a (34,8%). Außerdem entfielen annähernd gleich viele Patienten auf die Untergruppen mit Gleason 7b (27,4%) und Gleason 8–10 (28,4%). Jeweils 4,7% der eingebundenen Patienten wiesen ein Prostatakarzinom im histopathologischen Stadium Gleason 6 auf oder einen Tumor, der zu klein war, um eine Einteilung nach Gleason durchzuführen.

#### **4.1.4. Lymphknotenstatus**

Die mediane Anzahl der resezierten Lymphknoten (LKs) betrug 18 (IQR 1–64). Von diesen waren im Median 2 Lymphknoten positiv, wobei der Interquartilsabstand hier zwischen 1 und 17 lag.

Insgesamt 123 Patienten (20,8%) wiesen ein N1-Stadium mit positiven Lymphknoten auf. Bei 469 Patienten (79,2%) war der Lymphknotenstatus negativ (Stadium N0).

#### **4.1.5. Symptomatische Lymphozele**

Von den 592 analysierten Patienten entwickelten 59 (10,0 %) eine SL. 18 (30,5%) der betroffenen Patienten litten unter einer infizierten Lymphozele. Die mittlere Zeit von der Operation bis zum Auftreten der Symptome betrug 20 Tage.

Die SL wurde unterschiedlich behandelt: Bei 25 Patienten wurde eine Ultraschall- oder CT-gesteuerte perkutane Einlage einer 14-F-Drainage durchgeführt. In 19 dieser Fälle wurde Doxycyclin zur Sklerotherapie der SL instilliert. Die übrigen 6 Patienten, die keine Sklerotherapie erhielten, zeigten postinterventionell nahezu keine Sekretion, sodass die Drainage entfernt wurde. Bei einem Patienten wurde die intraoperativ eingelegte Beckendrainage aufgrund des hohen Sekretionsvolumens und der frühen Entwicklung einer Lymphozele bereits postoperativ nach der RP kontinuierlich in situ belassen. Die mediane Zeit bis zur Entfernung der Drainage betrug 5 Tage (Interquartilsabstand (IQR) 5–7 Tage).

Bei 6 Patienten (10,2%) wurde aufgrund des Ausmaßes der SL eine sofortige chirurgische Therapie mit laparoskopischer Marsupialisation durchgeführt.

Weitere 27 Patienten (45,8%) erhielten nach der Platzierung einer perkutanen Drainage eine laparoskopische Marsupialisation, da das Sekretionsvolumen an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Median über 400 ml/Tag (IQR 300–500 ml/Tag) betrug.

Tabelle 2: Merkmale der Patienten. NOAC = neues orales Antikoagulans, RRP = retropubische radikale Prostatektomie, RARP = roboterassistierte radikale Prostatektomie, SL = symptomatische Lymphozele, LK = Lymphknoten, # = Tumor zu klein, um den Gleason-Score zu bestimmen, \* = kein Tumor in der endgültigen Histologie nachweisbar.

	<b>Median (Bereich)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	67,0 (40–83)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,8 (18,2–42,5)
<b>PSA (ng/ml)</b>	8,96 (0–124,0)
<b>Freies PSA (ng/ml)</b>	0,92 (0–11,18)
<b>PSA-Quotient</b>	0,11 (0–2,53)
<b>Prostatavolumen (ml)</b>	56,0 (7–180)
<b>PSA-Dichte (ng/ml<sup>2</sup>)</b>	0,16 (0–4,09)
	<b>Patienten, n (%)</b>
<b>Gerinnungshemmung</b>	
<b>Warfarin/NOACs</b>	36 (6,1)
<b>Keine</b>	556 (93,9)
<b>Vorherige Operation</b>	
<b>Ja</b>	247 (41,7)
<b>Nein</b>	345 (58,3)
<b>Frühere Strahlentherapie</b>	
<b>Ja</b>	44 (7,4)
<b>Nein</b>	546 (92,2)
<b>PSA &gt; 50 ng/ml</b>	
<b>Ja</b>	17 (2,9)
<b>Nein</b>	575 (97,1)
<b>Chirurgische Technik</b>	
<b>RRP</b>	376 (63,5)
<b>RARP</b>	216 (36,5)
<b>SL</b>	
<b>Ja</b>	59 (10,0)
<b>Nein</b>	533 (90,0)

<b>Stadium des Tumors</b>	
<b>pT2a</b>	30 (5,1)
<b>pT2b</b>	18 (3,0)
<b>pT2c</b>	251 (42,4)
<b>pT3a</b>	107 (18,1)
<b>pT3b</b>	179 (30,2)
<b>pT4</b>	3 (0,5)
<b>pTX/0*</b>	4 (0,7)
<b>Gleason-Wert</b>	
<b>6</b>	28 (4,7)
<b>7a</b>	206 (34,8)
<b>7b</b>	162 (27,4)
<b>8–10</b>	168 (28,4)
<b>X/0**</b>	28 (4,7)
<b>Lymphknotenstatus</b>	
<b>N0</b>	469 (79,2)
<b>N1</b>	123 (20,8)
	<b>Median (Bereich)</b>
<b>Anzahl resezierter LKs</b>	18 (1–64)
<b>Anzahl positiver LKs</b>	2 (1–17)

## **4.2. Vergleichende Analyse der Patienten mit und ohne symptomatische Lymphozele**

Tabelle 3 präsentiert eine detaillierte Gegenüberstellung der Charakteristika von Patienten, die eine symptomatische Lymphozele entwickelten, im Vergleich zur Gruppe ohne SL.

### **4.2.1. Allgemeine Patientencharakteristika**

Von den insgesamt 592 Patienten entwickelten 59 (10,0%) eine SL, während 533 (90,0%) keine SL zeigten.

Das Alter der Patienten in der SL-Gruppe variierte zwischen 49,4 und 82,5 Jahren, mit einem Median von 59,0 Jahren. Im Vergleich dazu lag das Alter der Patienten ohne SL zwischen 40,8 und 82,5 Jahren, mit einem Median von 66,9 Jahren.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Alter zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,19$ ).

Der mediane BMI war in beiden Gruppen ähnlich, mit 26,83 kg/m<sup>2</sup> für die SL-Gruppe und 26,73 kg/m<sup>2</sup> für die Gruppe ohne SL ( $p = 0,75$ ).

### **4.2.2. PSA-Werte und Prostatavolumen**

Ein signifikanter Unterschied wurde bei den PSA-Werten festgestellt. Die SL-Gruppe hatte einen medianen PSA-Wert von 13,39 ng/ml, während die Gruppe ohne SL einen Wert von 8,64 ng/ml aufwies ( $p < 0,01$ ).

Ähnlich verhielt es sich beim freien PSA, wobei die SL-Gruppe einen Median von 1,36 ng/ml und die Gruppe ohne SL einen Wert von 0,89 ng/ml hatte ( $p < 0,01$ ).

Auch bei der PSA-Dichte (bzw. dem PSA-Volumen-Quotienten = Gesamt-PSA/Prostatavolumen) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit SL mit einem medianen Wert von 0,22 ng/ml<sup>2</sup> und der Gruppe ohne SL mit einem Wert von 0,16 ng/ml<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Der PSA-Quotient (bzw. die PSA-Ratio = freies PSA/Gesamt-PSA) und das Prostatavolumen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,12$  bzw.  $p = 0,1$ ).

#### **4.2.3. Vorbehandlungen und chirurgische Techniken**

In der SL-Gruppe hatten mehr Patienten eine vorherige abdominelle Operation (57,6%) im Vergleich zur Gruppe ohne SL (40,0%). Dies war auch statistisch signifikant ( $p = 0,01$ ).

Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied bei Patienten, die eine frühere Strahlentherapie erhalten hatten ( $p = 0,96$ ).

Bezüglich der chirurgischen Technik zeigte sich, dass in der SL-Gruppe eine überwiegende Mehrheit (96,6%) die RRP-Technik erhielt, während in der Gruppe ohne SL die Verteilung zwischen RRP (59,8%) und RARP (40,2%) ausgeglichener war. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

#### **4.2.4. Tumorcharakteristika**

Die Verteilung des pathologischen Tumorstadiums ( $p = 0,99-1,0$  für T-Stadium 1–4]) und des Gleason-Wertes ( $p = 0,30-0,98$  für Gleason-Score 6–10) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

#### **4.2.5. Lymphknotenstatus**

Die mediane Anzahl der resezierten Lymphknoten war in der SL-Gruppe mit 23 signifikant höher als in der Gruppe ohne SL mit 18 ( $p < 0,01$ ).

Es gab auch einen statistisch signifikanten Unterschied im Lymphknotenstatus, wobei in der SL-Gruppe 33,9% der Patienten einen N1-Status hatten, im Vergleich zu 19,3% in der Gruppe ohne SL ( $p = 0,01$ ).

Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der positiven Lymphknoten zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,85$ ).

Tabelle 3: Patientencharakteristika stratifiziert nach Auftreten von SL. NOAC = neues orales Antikoagulans, RRP = retropubische radikale Prostatektomie, RARP = roboterassistierte radikale Prostatektomie, SL = symptomatische Lymphozele, LK = Lymphknoten, \* = kein Tumor in der endgültigen Histologie nachweisbar, # = Tumor zu klein, um den Gleason-Score zu bestimmen.

	<b>Gruppe 1: SL</b>	<b>Gruppe 2: keine SL</b>	
<b>Patienten, n (%)</b>	59 (10,0)	533 (90,0)	
	<b>Median (Bereich)</b>	<b>Median (Bereich)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	59,0 (49,4–82,5)	66,9 (40,8–82,5)	0,19
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,83 (21,0–38,8)	26,73 (18,2–42,5)	0,75
<b>PSA (ng/ml)</b>	13,39 (0,84–124,0)	8,64 (0–90,07)	< 0,01
<b>Freies PSA (ng/ml)</b>	1,36 (0,10–8,50)	0,89 (0–11,18)	< 0,01
<b>PSA-Quotient</b>	0,08 (0,02–0,53)	0,11 (0–2,53)	0,12
<b>Prostatavolumen (ml)</b>	59,0 (15–131)	55,0 (7–180)	0,10
<b>PSA-Dichte (ng/ml<sup>2</sup>)</b>	0,22 (0,02–2,08)	0,16 (0–4,09)	< 0,01
<b>Zeit bis zur Entfernung der Drainage (Tage)</b>	2 (2–2,5)	2 (2–2)	0,73
	<b>Patienten, n (%)</b>	<b>Patienten, n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gerinnungshemmung</b>			
<b>Warfarin/NOACs</b>	7 (11,9)	29 (5,4)	0,05
<b>Keine</b>	52 (78,1)	504 (94,6)	
<b>Vorherige Operation</b>			
<b>Ja</b>	34 (57,6)	213 (40,0)	0,01
<b>Nein</b>	25 (42,4)	320 (60,0)	
<b>Vorherige Strahlentherapie</b>			
<b>Ja</b>	5 (8,4)	39 (7,3)	0,96
<b>Nein</b>	54 (91,5)	492 (92,3)	
<b>PSA &gt; 50 ng/ml</b>			
<b>Ja</b>	6 (10,2)	11 (2,1)	< 0,01
<b>Nein</b>	53 (89,8)	522 (97,9)	
<b>Chirurgische Technik</b>			
<b>RRP</b>	57 (96,6)	319 (59,8)	< 0,01
<b>RARP</b>	2 (3,4)	214 (40,2)	

<b>Stadium des Tumors</b>			
<b>pT2a</b>	0	30 (5,6)	
<b>pT2b</b>	1 (1,7)	17 (3,2)	
<b>pT2c</b>	20 (33,9)	231 (43,3)	0,99–
<b>pT3a</b>	16 (27,1)	91 (17,1)	1,0
<b>pT3b</b>	22 (37,3)	157 (29,5)	
<b>pT4</b>	0	3 (0,6)	
<b>pTX/0*</b>	0	4 (0,8)	
<b>Gleason-Wert</b>			
<b>6</b>	2 (3,4)	26 (4,9)	
<b>7a</b>	15 (25,4)	191 (35,8)	0,30–
<b>7b</b>	17 (28,8)	145 (27,2)	0,98
<b>8–10</b>	24 (40,7)	144 (27,0)	
<b>X/0**</b>	1 (1,7)	27 (5,1)	
<b>Lymphknotenstatus</b>			
<b>N0</b>	39 (66,1)	430 (80,7)	0,01
<b>N1</b>	20 (33,9)	103 (19,3)	
	<b>Median (Bereich)</b>	<b>Median (Bereich)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl resezierter LKs</b>	23 (7–47)	18 (1–64)	< 0,01
<b>Anzahl positiver LKs</b>	2 (1–5)	2 (1–17)	0,85

### **4.3. Univariate logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung von Risikofaktoren für die symptomatische Lymphozele**

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse wurden verschiedene klinische und pathologische Faktoren untersucht, um ihre Assoziation mit der Entwicklung einer symptomatischen Lymphozele nach radikaler Prostatektomie zu bestimmen.

#### **4.3.1. Präoperatives PSA**

Ein Anstieg des präoperativen PSA-Wertes war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SL verbunden. Für jede Einheit des Anstiegs des PSA-Wertes stieg die Chance, eine SL zu entwickeln, um 73 %. Dies wird durch eine OR von 1,73 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,41; 2,15] und einem p-Wert von  $< 0,001$  bestätigt.

#### **4.3.2. Freies PSA**

Ein Anstieg des freien PSA-Wertes war ebenfalls mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SL assoziiert. Für jede Einheit des Anstiegs des freien PSA-Wertes stieg die Wahrscheinlichkeit um 41 %. Die OR betrug 1,41 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,13; 1,73] und einem p-Wert von  $< 0,01$ .

#### **4.3.3. PSA-Dichte**

Ein Anstieg der PSA-Dichte war mit einer 44 % höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SL assoziiert. Dies wird durch eine OR von 1,44 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,16; 1,85] und einem p-Wert von  $< 0,01$  bestätigt.

#### **4.3.4. Operationstechnik**

Die Wahl der Operationstechnik zeigte eine starke Assoziation mit dem Risiko für SLs. Eine OR von 0,05 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [0,01; 0,17] und einem p-Wert von  $< 0,01$  deutet darauf hin, dass die Durchführung einer RARP das Risiko für SLs erheblich reduzieren kann.

#### **4.3.5. Anzahl der resezierten Lymphknoten**

Ein Anstieg der Anzahl der entfernten Lymphknoten war mit einer 59 % höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SL assoziiert. Dies wird durch eine OR



von 1,59 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,25; 2,04] und einem p-Wert von  $< 0,01$  bestätigt.

#### **4.3.6. Vorhandensein karzinompositiver Lymphknoten**

Das Vorhandensein von karzinompositiven Lymphknoten erhöhte das Risiko für das Auftreten einer SL um das 2,14-Fache. Die OR betrug 2,14 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,18; 3,79] und einem p-Wert von 0,03.

#### **4.3.7. Frühere abdominelle Operationen**

Patienten mit abdominellen Operationen in der Vorgeschichte hatten ein 2,04-fach erhöhtes Risiko für SLs. Dies wird durch eine OR von 2,04 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,19; 3,54] und einem p-Wert von 0,01 bestätigt.

#### **4.3.8. Antikoagulation mit Warfarin oder NOACs**

Eine vorherige Antikoagulationstherapie mit Warfarin oder NOACs zeigte eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für SLs, wobei dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war. Die OR betrug 2,39 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [0,92; 5,51] und einem p-Wert von 0,05.

#### **4.3.9. Vorangegangene Strahlentherapie der Prostata**

Es gab keine signifikante Assoziation zwischen einer vorangegangenen Strahlentherapie der Prostata und dem Risiko für SLs, wie durch einen p-Wert von 0,96 bestätigt wird.

### **4.4. Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung von Risikofaktoren für die symptomatische Lymphozele**

Die multivariate logistische Regressionsanalyse ermöglicht die Untersuchung einer unabhängigen Assoziation zwischen mehreren Prädiktoren und einer abhängigen Variable. In dieser Studie wurde sie verwendet, um die unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung einer symptomatischen Lymphozele (SL) nach radikaler Prostatektomie unter Berücksichtigung von anderen Studienvariablen zu identifizieren.

Die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression für verschiedene kontrollierte Variablen sind in Tabelle 4 dargestellt.

In Modell 1 wurden alle signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse miteinbezogen (PSA, freies PSA, PSA-Dichte, frühere abdominelle Operationen, chirurgischer Zugang, Anzahl resezierter Lymphknoten und Vorhandensein von karzinompositiven Lymphknoten).

In Modell 2 wurden ausschließlich PSA-bezogene signifikante Parameter aus der univariaten Analyse berücksichtigt (PSA, freies PSA und PSA-Dichte).

Die beiden lymphknotenassoziierten Parameter, die in der univariaten Analyse signifikant waren, wurden in Modell 3 analysiert (Anzahl der resezierten Lymphknoten und Vorhandensein von karzinompositiven Lymphknoten).

Die multivariate Analyse, die alle signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse berücksichtigte, zeigte mehrere signifikante Assoziationen, die im Folgenden erläutert werden.

#### **4.4.1. Präoperatives PSA**

Ein Anstieg des präoperativen PSA-Wertes war mit einer über doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SL assoziiert. Dies wird durch eine OR von 2,23 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,25; 5,04] und einem p-Wert von 0,04 bestätigt.

#### **4.4.2. Anzahl der resezierten Lymphknoten**

Ein Anstieg der Anzahl der resezierten Lymphknoten war mit einer 47% höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer SL assoziiert. Dies wird durch eine OR von 1,47 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,10; 1,97] und einem p-Wert von < 0,01 bestätigt.

#### **4.4.3. Frühere abdominelle Operationen**

Patienten mit abdominellen Operationen in der Vorgeschichte hatten ein 2,58-fach erhöhtes Risiko für SL. Dies wird durch eine OR von 2,58 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,38; 4,91] und einem p-Wert von < 0,01 bestätigt.

#### **4.4.4. Chirurgische Technik**

Die Wahl der chirurgischen Technik zeigte eine starke Assoziation mit dem Risiko für SL. Eine OR von 0,08 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [0,01; 0,27] und einem p-Wert von  $< 0,01$  deutet darauf hin, dass die roboterassistierte Technik bei der radikalen Prostatektomie das Risiko für eine SL im Vergleich zur offenen retropubischen radikalen Prostatektomie erheblich reduzieren kann.

#### **4.4.5. Weitere Erkenntnisse und ergänzende multivariate Analysen**

In dieser multivariaten Analyse waren freies PSA, PSA-Dichte und positiver Lymphknotenstatus keine unabhängigen signifikanten Prädiktoren für SL, wie durch ihre jeweiligen p-Werte von 0,21, 0,53 bzw. 0,81 bestätigt wird.

In einer weiteren spezifischen multivariaten Analyse, die sich auf PSA-bezogene Parameter konzentrierte, wurde nur das Gesamt-PSA als unabhängiger signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von SLs identifiziert, mit einem p-Wert von 0,01.

Eine dritte spezifische Analyse, die die Anzahl der resezierten Lymphknoten mit dem Nodalstatus als kontrollierter Störvariable einbezog, ergab statistisch signifikante Ergebnisse für beide Parameter, mit p-Werten von  $< 0,01$  bzw. 0,04.

Tabelle 4: Multivariate Analyse der signifikanten Prädiktoren für SLs in der univariaten Analyse. LK = Lymphknoten, PSA = prostataspezifisches Antigen.

Variable	Modell 1–3		
	Alle signifikanten Prädiktoren	PSA + freies PSA + PSA-Dichte	LK-Anzahl + LK-Status
PSA	p = 0,04	p = 0,01	
Freies PSA	p = 0,21	p = 0,14	
PSA-Dichte	p = 0,53	p = 0,43	
Vorherige Operation	p < 0,01		
Chirurgische Technik	p < 0,01		
LK-Anzahl	p < 0,01		p < 0,01
LK-Status	p = 0,81		p = 0,04

#### **4.5. Berechnung des Average Marginal Effects (AME) zur Ermittlung der absoluten Risikoerhöhung pro Einheit der prädiktiven Variable**

Zur weiteren Analyse der absoluten Risikoerhöhung pro Einheit für die genannten signifikanten Prädiktoren wurde der AME für jede Variable berechnet. Die entsprechenden Diagramme sind in den Abbildungen 2–4 dargestellt. Der AME stellt die absolute Zunahme des Risikos für die Entwicklung einer SL dar, wenn die zugrunde liegende Variable sich jeweils um einen Punkt ihrer Einheit verändert.

Der AME des präoperativen PSA-Wertes betrug 0,3% pro 1 ng/ml, der AME des chirurgischen Zugangs 14,23% für die RARP, der AME der Anzahl der resezierten Lymphknoten 0,43% pro reseziertem Lymphknoten und der AME der vorangegangenen abdominalen Operation 6,5% (siehe Abbildung 4).

Da eine vorangegangene Antikoagulation mit Warfarin oder NOACs einen nahezu signifikanten statistischen Effekt zeigte, lag der AME bei 10,25%.

Bei einer präoperativen PSA-Serumkonzentration von 20 ng/ml ergibt der AME ein Risiko für die Entwicklung einer SL bei 11% der Patienten (rote Linie in Abbildung 2). Wurden bei der PLND mehr als 20 Lymphknoten reseziert, lag der AME für SL bei etwa 10% (rote Linie in Abbildung 3).

Der Interaktionseffekt für beide Parameter zusammen, das heißt für den präoperativen PSA-Wert und die vorangegangenen abdominalen Operationen, zeigte keine statistisch signifikanten Ergebnisse ( $p = 0,56$ ), während das Risiko für eine SL tendenziell anstieg, wenn beide Parameter positiv waren (siehe Abbildung 5).

Wenn der Patient eine vorangegangene abdominale Operation und einen PSA-Wert von über 20 ng/ml hatte, betrug das Risiko für eine SL 16,9%, wobei dieser Interaktionseffekt statistisch nicht signifikant war.

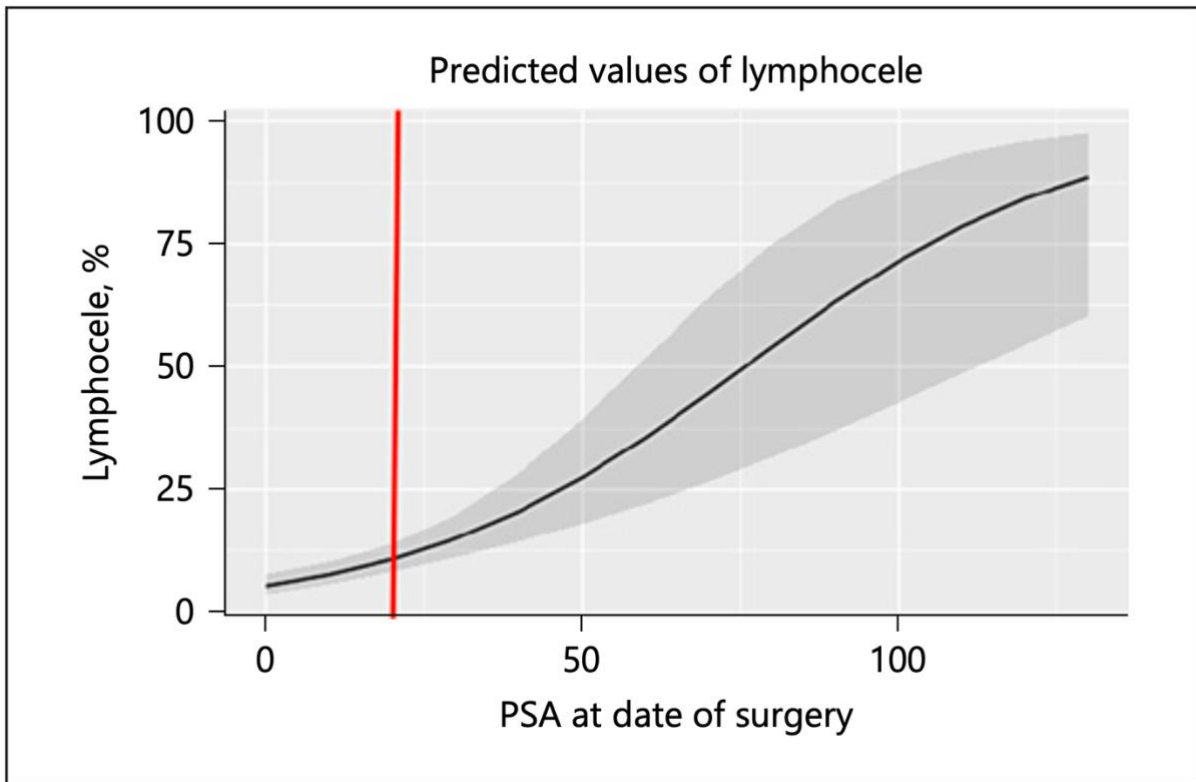


Abbildung 2: Grafik des AME von PSA auf SLs. Ein PSA-Anstieg führt zu einer höheren Prävalenz von SLs. Die rote Linie stellt einen beispielhaften PSA-Grenzwert von 20 ng/ml mit einem AME von 11 % für SLs dar. X-Achse = PSA (ng/ml), y-Achse = AME (%). AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; PSA, prostataspezifisches Antigen.

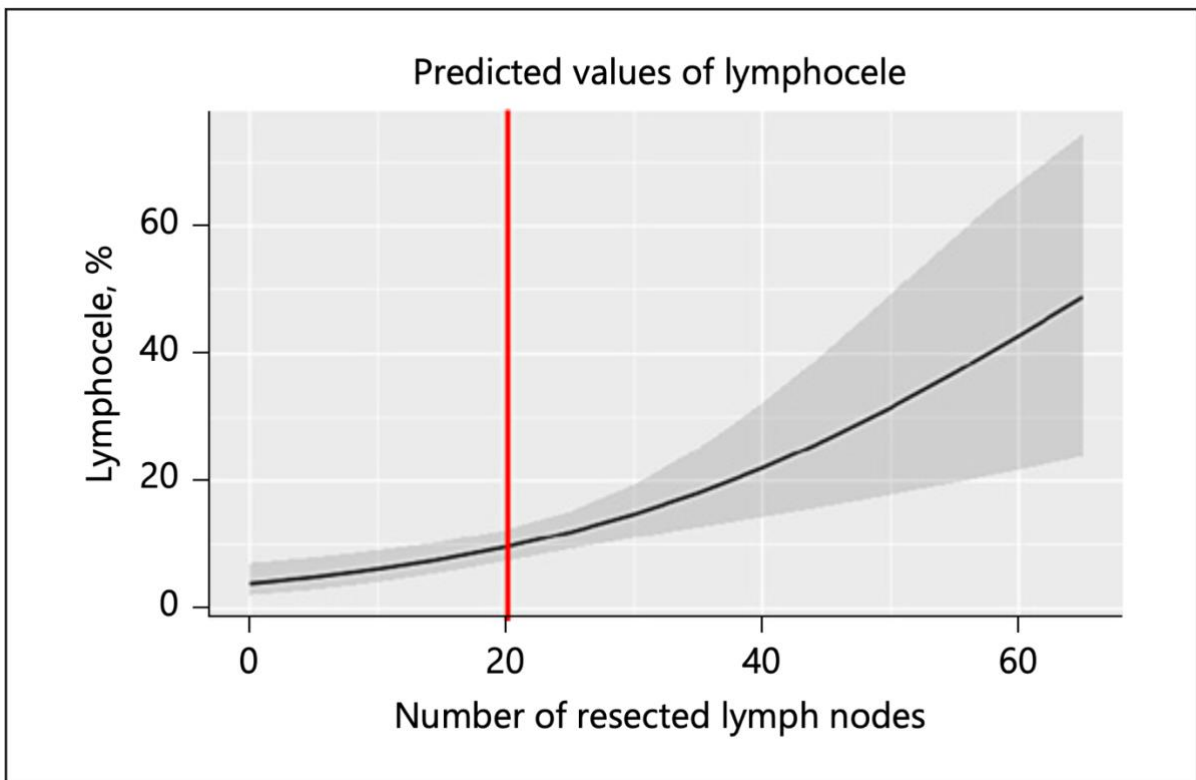


Abbildung 3: Diagramm des AME der Anzahl der resezierten Lymphknoten auf SLs. Je mehr Lymphknoten entfernt werden, desto höher ist die Prävalenz von SLs. Die rote Linie stellt einen beispielhaften Cut-off von 20 resezierten Lymphknoten mit einem AME von 10 % für SLs dar. X-Achse = Anzahl der resezierten Lymphknoten, y-Achse = AME (%). AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; PSA, prostataspezifisches Antigen.

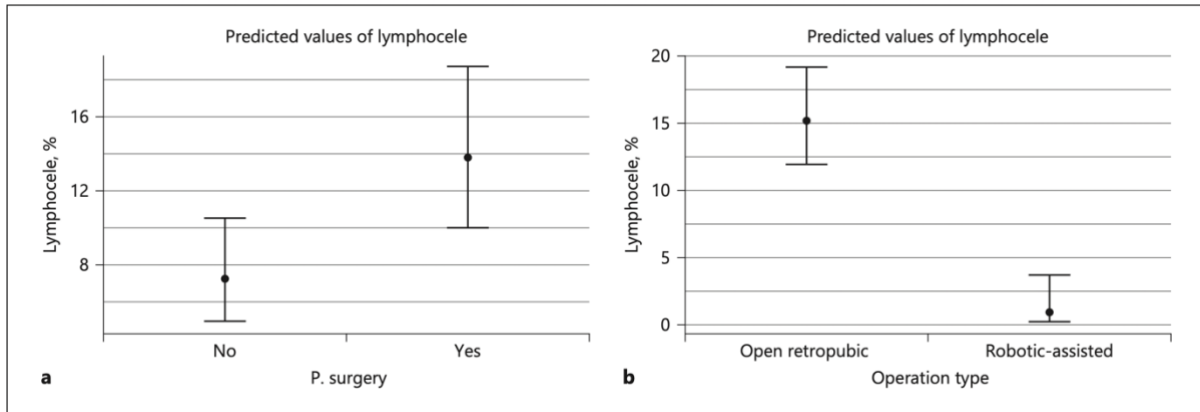


Abbildung 4: Diagramme des AME früherer abdominaler Operationen (a) und der chirurgischen Technik (b) auf SLs. Der AME früherer abdominaler Operationen und von RARP auf SLs beträgt 6,5% bzw. -14,23%. AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; RARP, roboterassistierte radikale Prostatektomie.

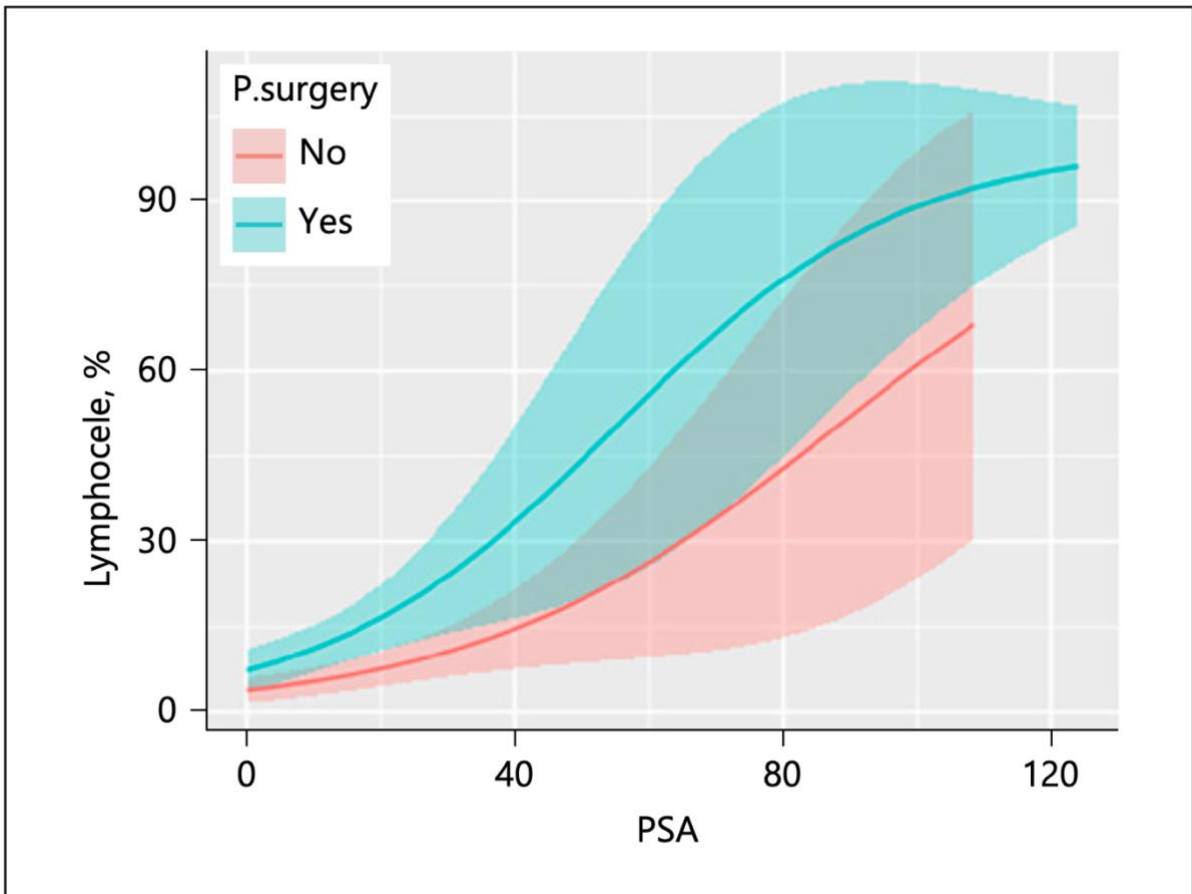


Abbildung 5: Diagramm des AME der Wechselwirkung zwischen präoperativem PSA-Wert und vorheriger Bauchoperation auf die Entwicklung von SLs. Wenn beide Parameter positiv sind, steigt das Risiko für eine SL. AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; PSA, prostataspezifisches Antigen.



## **5. Diskussion**

### **5.1. Rekapitulation der Ergebnisse**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die präoperativen und intraoperativen Risikofaktoren für das Auftreten symptomatischer Lymphozelen nach radikaler Prostatektomie zu identifizieren. Dies geschah im Rahmen einer retrospektiven Analyse.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich zwei unabhängige präoperative Risikofaktoren für eine SL ableiten: der präoperative PSA-Wert und eine vorangegangene abdominale Operation.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Patienten mit einem PSA-Wert von über 20 ng/ml und/oder Patienten mit vorheriger abdominaler Operation eine besondere Risikogruppe für die Entwicklung einer SL nach PLND darstellen.

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten sollte die RARP als chirurgischer Ansatz der Wahl durchgeführt werden, wann immer dies möglich und angezeigt ist, um das Risiko einer SL zu verringern.

### **5.2. Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz**

Von den 592 analysierten Patienten in der durchgeführten Studie entwickelten 59 (10,0%) eine SL. Verschiedene vorangegangene Studien zeigten bereits, dass das Risiko für eine SL deutlich erhöht ist, wenn neben einer RP auch eine PLND durchgeführt wird <sup>67-72</sup>.

In einer Studie wiesen Khoder et al. eine SL-Inzidenz von 28 % und 14 % bei Patienten mit bzw. ohne PLND nach. In der Gruppe mit PLND benötigten 5,9% der Patienten eine SL-Therapie. Bei keinem der Patienten ohne durchgeführte PLND war ein therapeutisches Eingreifen in Bezug auf die SL erforderlich <sup>102</sup>.

In Übereinstimmung damit wurde in einer RARP-Fallserie von Liss et al. für die Standard- und Erweiterte-PLND-Gruppe eine höhere Anzahl von SLs berichtet als für die Nicht-PLND-Gruppe (3,7% bzw. 4,8% vs. 0%). Hieraus ergab sich eine erhöhte Rate behandlungsbedürftiger SLs in der Erweiterte-PLND-Gruppe (3,4%) im Vergleich zu den beiden anderen Kohorten (jeweils 0%) <sup>103</sup>.

Die unterschiedliche Rate des Auftretens von SLs in diesen beiden Studien könnte auf unterschiedliche Patienten- und Tumorcharakteristika, unterschiedliches perioperatives Management und eine unterschiedliche PLND-Technik zurückzuführen sein, da die zugrunde liegenden Daten aus verschiedenen Zentren stammen <sup>102,103</sup>.

Eine aktuellere RARP-Fallserie aus dem Jahr 2014 von Hamada et al. zeigte eine SL-Rate von 7% auf <sup>104</sup>.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Froehner et al. in ihrer monozentrischen Analyse über eine SL-Inzidenzrate von etwa 5% sowohl bei RRP als auch bei RARP <sup>105</sup>.

Zorn et al. fanden beim Vergleich einer RRP- mit einer RARP-Fallserie keinen signifikanten Unterschied in der SL-Inzidenz (2,5% bzw. 2%), wenn bei beiden RP-Techniken derselbe Standard-PLND-Ansatz verwendet wurde <sup>106</sup>.

In Übereinstimmung mit diesen Daten konnten auch Thomas et al. bei der Entwicklung von SLs keinen signifikanten Unterschied zwischen dem robotergestützten und dem offenen Verfahren feststellen (4,4% bzw. 2,9%), wobei auch hier die gleiche Technik der Standard-PLND verwendet wurde <sup>101</sup>.

Eine im Jahr 2023 erschienene Studie von Neuberger et al. zeigte mit 9,1% eine deutlich höhere Rate von SLs nach RARP in Kombination mit PLND <sup>107</sup>.

Auch Wagner et al. ermittelten mit 14,2% eine deutlich höhere Rate von Lymphozelen nach RARP <sup>108</sup>. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in dieser Studie ein sonographisches postoperatives Screening erfolgte und auch asymptomatische Lymphozelen miterfasst und gewertet wurden <sup>108</sup>. Daher besteht nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu anderen Arbeiten. Außerdem erfolgte im Rahmen dieser Studie bei allen Patienten eine extendierte PLND, was die vergleichsweise hohe Rate von Lymphozelen erklären könnte <sup>108</sup>.

Die derzeitige diagnostische Genauigkeit der multiparametrischen MRT für das lymphonodale Staging bei PCa-Patienten weist eine relativ geringe Sensitivität von etwa 50–70% auf <sup>109–111</sup>, während die jüngsten Entwicklungen moderner Bildgebungsverfahren wie PSMA-PET/CT oder PSMA-PET/MRT im Rahmen des prätherapeutischen Stagings Detektionsraten von mehr als 90% für Lymphknotenmetastasen erzielen <sup>112–114</sup>.

Dennoch ist die ePLND nach wie vor die genaueste Stagingmethode zur Identifizierung okkulten Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit PCa. Sie könnte sich somit auch positiv auf das langfristige onkologische Ergebnis auswirken.

Insgesamt stellt die Entwicklung einer SL eine der wichtigsten behandlungsassoziierten Komplikationen dar<sup>92–97</sup>. Insbesondere im Hinblick auf diese hohen Inzidenzraten ist es von entscheidender Bedeutung, die entsprechende Risikogruppe der Patienten frühzeitig zu identifizieren, um dann gegebenenfalls durch angepasstes operatives und therapeutisches Vorgehen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer SL zu verringern.

Die bisher verfügbaren Daten in der Literatur sind inhomogen und zeigen je nach Studie unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf identifizierte Risikofaktoren.

In früheren Studien wurden das Alter der Patienten, der BMI, die Lymphknoteninvasion und das Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms als unabhängige Risikofaktoren für eine SL beschrieben.<sup>99,115,116,117</sup>

Die Analyse unseres Patientenkollektivs bestätigte diese Ergebnisse nicht. Pathologische Faktoren zeigten in der vorliegenden Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer SL. Die einzige Ausnahme stellt hier der Nodalstatus dar, wenn in der multivariaten Analyse die Anzahl der resezierten Lymphknoten analysiert wurde.

Bei der Analyse von 552 konsekutiven RRP + PLND-Patienten zeigten Capitanio et al., dass jedes zusätzliche Lebensjahr das Risiko für eine SL um 5% erhöht<sup>115</sup>.

Weiterhin konnte in einer konsekutiven Serie an 599 Patienten, die sich einer RRP + PLND unterzogen, gezeigt werden, dass ein Alter über 67 Jahre mit einem 3,27-fach höheren Risiko für SLs verbunden ist<sup>118</sup>. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies auf einen schlechteren Ernährungszustand bei älteren Patienten zurückzuführen sein könnte. Dieser könnte mit einer Hypoalbuminämie und Hypoproteinämie einhergehen, welche wiederum zu einer gestörten Gewebeheilung und einer verlängerten Lymphorrhö führen können<sup>118</sup>.

Insgesamt wurde berichtet, dass ältere Patienten insbesondere ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer SL haben können, wenn sie sich einer RRP + PLND unterziehen<sup>119</sup>.

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass das Alter für Patienten, die sich einer RARP + PLND unterziehen, kein Risikofaktor für eine SL zu sein scheint<sup>120</sup>.

Auch war das Alter in einer konsekutiven Serie von 277 RARPs + PLND kein unabhängiger Prädiktor für SLs<sup>101</sup>.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen erwies sich das Alter auch in dem hier analysierten Kollektiv mit 592 Patienten nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer SL.

Die Datenlage zur Rolle des BMI als Risikofaktor für eine SL ist uneinheitlich und wird in der Literatur kontrovers diskutiert <sup>99,101</sup>.

Mundhenk et al. zeigten bei der Durchführung von RRP + PLND, dass Patienten mit einer SL im Vergleich zu Patienten ohne Auftreten einer SL einen signifikant niedrigeren BMI hatten (24,4 kg/m<sup>2</sup> vs. 26,4 kg/m<sup>2</sup>) <sup>99</sup>.

Diese Erkenntnis scheint überraschend, da man eher erwarten würde, dass adipöse Menschen generell eine erhöhte Disposition für postoperative Komplikationen aufweisen. Allerdings ist der Informationsgehalt dieser Studie durch eine fehlende Trennung in offene retropubische und transperitoneale-roboterassistierte Zugänge hinsichtlich des Risikofaktors BMI eingeschränkt <sup>99</sup>.

Das Risiko der SL-Entwicklung wurde auch in einer Studie von Thomas et al. zwischen RRP + PLND und RARP + PLND verglichen <sup>101</sup>. In beiden Untergruppen war der BMI kein statistisch signifikanter Risikofaktor. Bei Patienten, die sich einer RRP + PLND unterzogen, gab es jedoch einen Trend zur vermehrten Entwicklung einer SL bei adipösen Patienten <sup>101</sup>.

Dennoch sollte auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten und unserer Ergebnisse der BMI nicht als typischer Risikofaktor für die Entwicklung einer SL bei Patienten angesehen werden und es bedarf weiterer Studien, um die Rolle des Körpergewichts bei der Entwicklung einer SL zu untersuchen.

In Bezug auf die vorliegende Kohorte von 592 Patienten wurden die präoperative PSA-Serumkonzentration, frühere abdominale Operationen und der chirurgische Ansatz als signifikante präoperative Risikofaktoren für die Entwicklung von SLs identifiziert.

Die präoperative Antikoagulation mit Warfarin oder NOACs stellte einen nahezu signifikanten Risikofaktor dar.

Dieser Zusammenhang ist insbesondere deshalb relevant, da es eine erhöhte Rate von postoperativen venösen Thromboembolien nach RP gibt <sup>121</sup>. Diese wurde unter anderem von Beyer et al. mit einer OR von 2,8 für einen gestörten Beckenvenenfluss aufgrund von pelvinen Lymphozelen beschrieben <sup>121</sup>.

Auch niedermolekulares Heparin wurde in früheren Studien als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer SL diskutiert und identifiziert <sup>122–124</sup>. Grundsätzlich kann die Antikoagulation eine verlängerte Lymphorrhö verursachen, die zur Bildung einer SL führen könnte <sup>122–124</sup>.

Neuere Studien, die nach standardmäßiger postoperativer Anwendung von niedermolekularem Heparin veröffentlicht wurden, zeigen jedoch keine erhöhte Rate von SLs im Vergleich zu den zuvor erwähnten Studien <sup>102,125</sup>.

Da die postoperative Gabe von niedermolekularem Heparin heutzutage zur Prophylaxe von Thrombosen und Embolien obligat ist, ist die klinische Relevanz der Identifizierung dieses Risikofaktors für die Entwicklung von SLs fraglich.

In einer früheren Studie waren selbst höhere Dosen von niedermolekularem Heparin nicht mit einem erhöhten SL-Risiko verbunden <sup>125</sup>. Diese werden zum Beispiel bei Patienten appliziert, bei denen ein perioperatives Bridging erforderlich ist <sup>125</sup>.

Basierend auf einer aktuellen Literaturrecherche ist diese Studie die erste, in der ein statistisch signifikanter Einfluss des präoperativen PSA-Wertes auf die Entwicklung einer SL festgestellt wurde (OR = 2,23, p = 0,04).

Verschiedene Risikostratifizierungssysteme für das Prostatakarzinom verwenden den präoperativen PSA-Wert, zum Beispiel die häufig verwendeten D'Amico-Kriterien oder die EAU-Leitlinien von Heidenreich et al. <sup>48,49,126</sup>. Nach diesen Kriterien ist ein hoher PSA-Wert mit aggressiveren Tumoren assoziiert, bei denen es häufiger zu einer Lymphknoteninvasion kommt. Dies könnte den Einfluss des PSA-Wertes und des Vorhandenseins von karzinompositiven Lymphknoten bei der PLND auf die Entwicklung einer SL erklären.

Betrachtet man das zugehörige AME-Diagramm (Abbildung 5, siehe oben), so könnte ein PSA-Wert von 20 ng/ml einen potenziell guten Grenzwert zur Risikostratifizierung darstellen. Bei Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von 20 ng/ml oder höher übersteigt das zu erwartende Risiko für das Auftreten einer SL 10%.

Ein weiterer präoperativer Risikofaktor war das Vorhandensein einer früheren abdominalen Operation in der Anamnese, wodurch sich das Risiko für die Entwicklung einer SL mehr als verdoppelte (OR = 2,58). Dies könnte durch das Vorhandensein von mehr Narbengewebe mit konsekutiver Beeinträchtigung des Lymphabflusses bei diesen Patienten erklärt werden. Diese Ausgangsbedingungen führen oft zu einer

ausgedehnten Dissektion während der RP, die die Lymphorrhö durch Verletzung von Lymphgefäßen verstärken könnte.

Obwohl der kombinierte Interaktionseffekt von präoperativem PSA und vorheriger abdominaler Operation statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,56$ ), zeigte die Analyse eine Tendenz zur Risikoerhöhung für SL, wenn beide Parameter positiv waren (z. B. für  $PSA > 20 \text{ ng/ml} = 16,9\%$ ).

Mundhenk et al. berichteten über eine signifikant niedrigere Inzidenz von SLs bei Patienten, die mit einer RARP im Vergleich zu einer RRP behandelt wurden (0,8 % vs. 8,6 %) <sup>99</sup>.

Im Gegensatz dazu berichteten Thomas et al. über keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen <sup>101</sup>.

In einer großen Serie von 4173 Patienten berichteten Gotto et al. von einer signifikant niedrigeren Inzidenz von SLs bei Patienten, die mit RARP behandelt wurden. Dies galt für die univariate Analyse, während dieser Zusammenhang in der multivariaten Analyse nicht signifikant war <sup>127</sup>.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Mundhenk et al., da in unserer Kohorte die Inzidenz von SLs in der RARP- gegenüber der RRP-Gruppe stark vermindert war (1 % vs. 15 %) <sup>99</sup>.

Eine allgemein angenommene Erklärung beruht auf dem transperitonealen Zugang der RARP, der zu einem iatrogenen abdominellen Abfluss der Lymphe und zur anschließenden Rückresorption durch das Peritoneum führt.

Diese Hypothese wird durch zwei Studien von Stolzenburg et al. gestützt, in denen gezeigt wird, dass eine intraoperativ durchgeführte peritoneale Fensterung im Rahmen einer RRP das Auftreten von SLs reduziert <sup>128,129</sup>.

Generell wird die Annahme, dass der transperitoneale Zugang die Rückresorption von Lymphflüssigkeit durch das Peritoneum ermöglicht, in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert <sup>119,128,129</sup>. Diese Kontroverse könnte auf die vergleichbaren SL-Raten zwischen dem transperitonealen und dem retropubischen Zugang in der Untergruppe von älteren Patienten zurückzuführen sein, welche zuvor gezeigt wurde <sup>119</sup>.

Stolzenburg et al. berichteten kürzlich über eine neue chirurgische Technik zur Minimierung der Lymphozelenbildung nach RP, bei der das Peritoneum an der tiefsten Stelle gefenstert und an vier Punkten mit der Bauchwand fixiert wird <sup>128</sup>. Diese

sogenannte 4-Punkt-Fixierung eines Peritoneallappens („four-point peritoneal flap fixation“ = 4PPFF) scheint eine einfach anwendbare und risikoarme Methode für eine individualisierte Behandlung bei Patienten, die zur Risikogruppe für die Entwicklung einer SL nach RRP zählen, zu sein <sup>128</sup>.

Eine neuere Studie von Neuberger et al. zeigte, dass die Durchführung einer intraoperativen peritonealen Lappentechnik die Rate von SLs auch nach RARP im Vergleich zum Standardvorgehen deutlich senken kann (3,7 % vs. 9,1 %) <sup>107</sup>.

Wagner et al. kamen 2023 zu dem Schluss, dass eine ähnliche Modifikation des operativen Vorgehens durch Verwendung eines Peritoneallappens der Blase im Rahmen der RARP auch die Rate von asymptomatischen Lymphozelen signifikant senken kann (3,6 % vs. 14,2 %) <sup>108</sup>.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie ist die Identifizierung der Anzahl resezierter Lymphknoten als unabhängiger Risikofaktor für SL (OR = 1,47). Dieses Ergebnis wird auch von mehreren anderen Autoren in der Literatur unterstützt <sup>94,99–101,115,116,127</sup>.

Dieser Effekt lässt sich möglicherweise durch eine vermehrte Dissektion von Lymphgefäßen mit konsekutiv erhöhter Lymphorrhö erklären. Die geschätzte Prävalenz von SLs liegt bei der Entfernung von 20 Lymphknoten bei etwa 10 %, was ein praktikabler Grenzwert zu sein scheint. Daher könnten auch Patienten, bei denen eine ausgedehnte PLND durchgeführt wird, von einem individualisierten therapeutischen Ansatz mit einer 4-Punkt-Fixierung eines Peritoneallappens profitieren <sup>128,129</sup>.

Ist eine RARP aufgrund umfangreicher vorangegangener abdominaler Operationen mit signifikanten Adhäsionen, einer fortgeschrittenen Erkrankung oder einer vorangegangenen Strahlentherapie nicht möglich oder fehlt die nötige Expertise bzw. generell ein Robotersystem, sollte der Operateur neue intraoperative Strategien wie beispielsweise die 4-Punkt-Fixierung eines Peritoneallappens anwenden, um das Risiko einer SL zu minimieren <sup>128,129</sup>.

Weniger intuitiv als die vorgenannten Ergebnisse ist die Auswirkung einer vorangegangenen Antikoagulation mit Warfarin oder NOACs, die nahezu statistisch signifikant war (OR = 2,39, p = 0,05). Die SL-Rate stieg um mehr als 10 %, wenn die

Patienten beispielsweise aufgrund einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung eine vorherige Antikoagulation erhielten.

Wie zuvor bereits aufgeführt, zeigten mehrere Studien eine signifikant erhöhte Rate von Lymphozelen bei Patienten, die prophylaktisches niedermolekulares Heparin erhielten <sup>127,130–132</sup>.

Ähnliche Überlegungen zu möglichen kausalen Zusammenhängen könnten auch für die Rolle von Warfarin oder NOACs gelten und das erhöhte Risiko für die Entwicklung von SLs erklären <sup>127,130–132</sup>.

Nach den oben genannten Ergebnissen könnten auch Patienten mit vorheriger Antikoagulation mit Warfarin oder NOACs von einer modifizierten RP mit zusätzlicher Durchführung einer 4-Punkt-Fixierung eines Peritoneallappens profitieren <sup>128,129</sup>.

### **5.3. Stärken und Limitationen der Studie**

Eine Einschränkung dieser Studie ist die monozentrische retrospektive Analyse der Kohorte. Die Ergebnisse sollten durch weitere Studien an externen Kohorten validiert werden.

Heers et al. stellten einen statistischen Fehler als möglichen Grund für die inkonsistenten Daten in der Literatur zu Risikofaktoren für SL fest, indem sie signifikante Korrelationen zwischen der Entwicklung von SLs und der Luftfeuchtigkeit in dem Gebiet, in dem die Operation durchgeführt wurde, aufzeigten <sup>97</sup>. Für diesen Zusammenhang gibt es jedoch keine rationale Erklärung <sup>97</sup>.

Der statistische Fehler könnte auch unsere Ergebnisse beeinflussen, da jede statistische Analyse durch ihre möglichen Fehler limitiert ist.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist das unterschiedliche Follow-up. Nicht jede SL muss zwangsläufig im Universitätsklinikum Köln behandelt und in den hier vorliegenden Patientenakten dokumentiert worden sein.

### **5.4. Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich die präoperative PSA-Serumkonzentration und frühere abdominale Operationen als signifikante präoperative Risikofaktoren für die SL-Bildung. Diese ermöglichen somit eine Risikostratifizierung.



Die Anzahl der resezierten Lymphknoten und der chirurgische Ansatz zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von SLs. Auf der Grundlage unserer Daten können die folgenden Schlussfolgerungen gezogen werden:

(1) Wann immer möglich und indiziert, sollte die chirurgische Technik der Wahl eine transperitoneale RARP sein, gegebenenfalls auch mit Anwendung einer peritonealen Lappentechnik. Hierdurch kann das Risiko einer SL reduziert werden.

(2) Wenn eine offene Operation notwendig ist, sollten Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer SL im Zuge der RRP intraoperativ eine zusätzliche peritoneale Fensterung erhalten.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Schünke M, Schulte E, Schumacher U, editors. Innere Organe, 4th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015.
- 2 Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem: LernAtlas der Anatomie, 6th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2022.
- 3 Verze P and C T and Lorenzetti, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol* 2016; **13**: 379–86.
- 4 McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; **2**: 35–49.
- 5 Timms BG. Prostate development: a historical perspective. *Differentiation* 2008; **76**: 565–77.
- 6 McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981; **17**: 11–6.
- 7 Zlotta AR. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 1050–8.
- 8 Abate-Shen C and S MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000; **14**: 2410–34.
- 9 Abate-Shen C and S MM. Mouse models of prostate carcinogenesis. *Trends Genet* 2002; **18**: 1–5.
- 10 Attard G. Prostate cancer. *Lancet* 2016; **387**: 70–82.
- 11 Hayward SW and C GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am* 2000; **38**: 1–14.
- 12 Prins GS and P O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. *Differentiation* 2008; **76**: 641–59.
- 13 Olumi AF. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res* 1999; **59**: 5002–11.
- 14 Cunha GR and H SW and Wang, YZ. Role of stroma in carcinogenesis of the prostate. *Differentiation* 2002; **70**: 473–85.
- 15 Corn PG. The tumor microenvironment in prostate cancer: elucidating molecular pathways for therapy development. *Cancer Manag Res* 2012; **4**: 183–93.
- 16 Toivanen R and S MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development* 2017; **144**: 1382–98.
- 17 Goldstein AS and H J and Guo, C and Garraway, IP and Witte, ON. Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science* 2010; **329**: 568–71.
- 18 Chua CW. Single luminal epithelial progenitors can generate prostate organoids in

culture. *Nat Cell Biol* 2014; **16**: 951–61.

19 Lee SH and S MM. Cell types of origin for prostate cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2015; **37**: 35–41.

20 Park JW. Prostate epithelial cell of origin determines cancer differentiation state in an organoid transformation assay. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; **113**: 4482–7.

21 Wang X. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009; **461**: 495–500.

22 Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015; **163**: 1011–25.

23 Fine SW and R VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology* 2012; **60**: 142–52.

24 Shen MM and A-S C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010; **24**: 1967–2000.

25 Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016; **48**: 228–38.

26 Young JM and M DJ and Ward, JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int* 2000; **85**: 1037–48.

27 Siegel RL and M KD and Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 7–30.

28 Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 394–424.

29 Dy GW and G JL and Forouzanfar, MH and Naghavi, M and Fitzmaurice, C. Global burden of urologic cancers, 1990–2013. *Eur Urol* 2017; **71**: 437–46.

30 Wong MC. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur Urol* 2016; **70**: 862–74.

31 Kimura T and E S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol* 2018; **25**: 524–31.

32 Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; **62**: 3–12.

33 Schroder FH. 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**: 2027–35.

34 Hugosson J. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019; **76**: 43–51.

- 35 Chen R. Prostate cancer in Asia: a collaborative report. *Asian J Urol* 2014; **1**: 15–29.
- 36 Loeb S. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014; **65**: 1046–55.
- 37 Huncharek M and H KS and Reid, R and Kupelnick, B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a metaanalysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010; **100**: 693–701.
- 38 Salem S. Major dietary factors and prostate cancer risk: a prospective multicenter case-control study. *Nutr Cancer* 2011; **63**: 21–7.
- 39 Ilic D and N MM and Djulbegovic, M and Dahm, P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: 004720.
- 40 Schröder FH and H J and Roobol, MJ. 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**: 2027–35.
- 41 Naji L and R H and Sohani, Z. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018; **16**: 149–54.
- 42 Albright F and S RA and Agarwal, N. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015; **75**: 390–8.
- 43 Page EC. Interim results from the IMPACT study: evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA2 mutation carriers. *Eur Urol* 2019; **76**: 831–42.
- 44 Vickers AJ and U D and Sjoberg, DD. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013; **346**:f2023.
- 45 Carlsson S and A M and Sjoberg, D. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; **348**: 2296.
- 46 AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Available from [https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-022OL1\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf). Accessed on: 11th July 2023. 2021.
- 47 Wittekind C, International Union against Cancer, editors. TNM - Klassifikation maligner Tumoren: herausgegeben von Christian Wittekind ; UICC Global Cancer Control, Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2020.
- 48 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, *et al*. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; **177**: 2106–31.

- 49 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969–74.
- 50 Bill-Axelson A and H L and Garmo, H. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; **370**: 932–42.
- 51 Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979; **121**: 198–200.
- 52 Oelrich TM. The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat* 1980; **158**: 229–46.
- 53 Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997; **50**: 854–7.
- 54 Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol* 2000; **163**: 418–22.
- 55 Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001; **166**: 2101–8.
- 56 Eden CG, Cahill D, Vass JA, Adams TH, Dauleh MI. Laparoscopic radical prostatectomy: the initial UK series. *BJU Int* 2002; **90**: 876–82.
- 57 Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; **87**: 408–10.
- 58 Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonneau B, Fromont G, Menon M, Vallancien G. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol* 2001; **40**: 70–4.
- 59 Boyle HJ and A S and Decoster, L. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer* 2019; **116**: 116–36.
- 60 Walz J and E JI and Ganzer, R. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. *Eur Urol* 2016; **70**: 301–11.
- 61 Steuber T and G M and Haese, A. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006; **175**: 939–44,.
- 62 de Rooij M, EH H, JA W. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; **70**: 233–45.
- 63 Begg CB and R ER and Bach, PB. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1138–44.

- 64 Gershman B and M SK and Jeffery, MM. Redefining and contextualizing the hospital volume-outcome relationship for robot-assisted radical prostatectomy: implications for centralization of care. *J Urol* 2017; **198**: 92–9.
- 65 Ramsay C and P R and Robertson, C. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012; **16**: 1–313.
- 66 Coughlin GD and Y JW and Chambers, SK. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 1051–60.
- 67 Briganti A and L A and Abdollah, F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; **61**: 480–7.
- 68 Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, *et al.* A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *European Urology* 2019; **75**: 506–14.
- 69 Gandaglia G and P G and Valerio, M. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. *Eur Urol* 2019; **75**: 506–14.
- 70 Gandaglia G and M A and Ploussard, G. External validation of the 2019 Briganti nomogram for the identification of prostate cancer patients who should be considered for an extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2020; **78**: 138–42.
- 71 Heidenreich A and O CH and Polyakov, S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; **52**: 29.
- 72 Fossati N and W PM and Broeck, T. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; **72**: 84–109.
- 73 Wit EMK and A C and Grivas, N. Sentinel node procedure in prostate cancer: a systematic review to assess diagnostic accuracy. *Eur Urol* 2017; **71**: 596–605.
- 74 Messing EM and M J and Yao, J. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 472–9.

- 75 Abdollah F and K RJ and Suardi, N. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3939–47.
- 76 Abdollah F and D D and Sood, A. Impact of adjuvant radiotherapy in node-positive prostate cancer patients: the importance of patient selection. *Eur Urol* 2018; **74**: 253–6.
- 77 Gupta M and P HD and Schwen, ZR and Tran, PT and Partin, AW. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int* 2019; **123**: 252–60.
- 78 Kyriakopoulos CE. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1080–7.
- 79 Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillessen S, Tortora G, Fizazi K. Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2022; **173**: 276–84.
- 80 De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 2010; **376**: 1147–54.
- 81 Bono J. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl J Med* 2020; **382**: 2091–102.
- 82 Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, *et al.* Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2023; **41**: 3339–51.
- 83 Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, *et al.* Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 975–86.
- 84 Sindhu KK, Nehlsen AD, Stock RG. Radium-223 for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Pract Radiat Oncol* 2022; **12**: 312–6.
- 85 Hofman MS. TheraP: a randomized phase 2 trial of (177) Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int* 2019; **124**: 5–13.
- 86 Parker CC. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **392**: 2353–66.
- 87 Heidenreich A, Paffenholz P, Pfister D, Rieger C. Cytoreductive radical prostatectomy: who benefits from the surgical approach? *Current Opinion in Urology* 2023; **33**: 168–71.
- 88 Heidenreich A, Pfister D. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate

cancer and oligometastatic disease. *Current Opinion in Urology* 2020; **30**: 90–7.

89 Pompe RS, Beyer B, Haese A, *et al.* Postoperative complications of contemporary open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy using standardised reporting systems. *BJU Int* 2018; **122**: 801–7.

90 Ficarra V and N G and Rosen, RC. Systematic review and metaanalysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; **62**: 405–17.

91 Haglind E and C S and Stranne, J. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015; **68**: 216–25.

92 Briganti A and C FK and Salonia, A and Suardi, N and Gallina, A and Pozzo, LF. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006; **50**: 1006.

93 Augustin H and H P and Graefen, M and Palisaar, J and Noldus, J and Fernandez, S. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003; **43**: 113.

94 Musch M and K V and Roggenbuck, U and Kroepfl, D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol* 2008; **179**: 923.

95 Heidenreich A and V Z and Knobloch, R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; **167**: 1681.

96 Pepper RJ and P J and Kaisary, AV. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2005; **95**: 772.

97 Heers H and L T and Olbert, PJ and Hofmann, R and Hegele, A. Lymphoceles post-radical retropubic prostatectomy: a retrospective evaluation of epidemiology, risk factors and outcome. *Urol Int* 2015; **95**: 400.

98 Horovitz D and L X and Feng, C and Messing, EM and Joseph, JV. Rate of symptomatic lymphocele formation after extraperitoneal vs transperitoneal robot-assisted radical prostatectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy. *J Endourol* 2017; **31**: 1037.

99 Mundhenk J and H J and Alloussi, S and Selbherr, D and Martzog, JC and Todenhöfer, T. Influence of body mass index, surgical approach and lymphadenectomy on the development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy. *Urol Int* 2013; **90**: 270.



- 100 Tsaor I and T C. Risk factors, complications and management of lymphocele formation after radical prostatectomy: a mini-review. *Int J Urol* 2019; **26**: 711–6.
- 101 Thomas C and Z S and Thomas, A and Dotzauer, R and Bartsch, G and Haferkamp, A. Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis. *Int Urol Nephrol* 2019; **51**: 633–40.
- 102 Khoder WY and T M and Buchner, A and Stuber, A and Hoffmann, S and Stief, CG and Becker, AJ. Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy. *Int J Urol* 2011; **18**: 638–43.
- 103 Liss MA and S D and Morales, B and Osann, K and Eichel, L and Ahlering, TE. Preventing perioperative complications of robotic-assisted radical prostatectomy. *Urology* 2013; **81**: 319–23.
- 104 Hamada A and H C and Fleisher, J and Tuerk, I. Microbiological evaluation of infected pelvic lymphocele after robotic prostatectomy: potential predictors for culture positivity and selection of the best empirical antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol* 2017; **49**: 1183–91.
- 105 Froehner M and N V and Koch, R and Leike, S and Twelker, L and Wirth, MP. Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int* 2013; **90**: 312–5.
- 106 Zorn KC and K MH and Bernstein, A and Shikanov, SA and Brendler, CB and Zagaja, GP and Shalhav, AL. Pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: assessing nodal yield, perioperative outcomes, and complications. *Urology* 2009; **74**: 296–302.
- 107 Neuberger M, Kowalewski K-F, Simon V, *et al.* Peritoneal Flap for Lymphocele Prophylaxis Following Robotic-assisted Radical Prostatectomy with Lymph Node Dissection: The Randomised Controlled Phase 3 PELYCAN Trial. *European Urology Oncology* 2023; : S2588931123001529.
- 108 Wagner J, McLaughlin T, Pinto K, Tortora J, Gangakhedkar A, Staff I. The Effect of a Peritoneal Iliac Flap on Lymphocele Formation After Robotic Radical Prostatectomy: Results From the PLUS Trial. *Urology* 2023; **173**: 104–10.
- 109 Brembilla G and D P and Stabile, A and Ambrosi, A and Cristel, G and Brunetti, L. Preoperative multiparametric MRI of the prostate for the prediction of lymph node metastases in prostate cancer patients treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Radiol* 2018; **28**: 1969–76.
- 110 von Below C, Daouacher G, Wassberg C, *et al.* Validation of 3 T MRI including diffusion-weighted imaging for nodal staging of newly diagnosed intermediate-and high-risk

prostate cancer. *Clinical radiology* 2016; **71**: 328–34.

111 Thoeny HC and F JM and Triantafyllou, M and Huesler, J and Bains, LJ and Vermathen, P. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2014; **273**: 125.

112 Maurer T and E M and Schwaiger, M and Gschwend, JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016; **13**: 226.

113 Grubmuller B and B P and Hartenbach, S and D'Andrea, D and Helbich, TH and Haug, AR. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2018; **24**: 6300–7.

114 Corfield J and P M and Bolton, D and Lawrentschuk, N. 68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018; **36**: 519–27.

115 Capitanio U and P F and Gallina, A and Briganti, A and Suardi, N and Salonia, A. How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int* 2011; **107**: 1095.

116 Naselli A and A R and Introini, C and Fontana, V and Puppo, P. Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy. *Urology* 2010; **75**: 630.

117 Lee JY and D RR and Cho, KS and Yu, HS and Chung, JS and Ham, WS. Lymphocele after extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score-matching study. *Int J Urol* 2013; **20**: 1169.

118 Thomas C and P J and Tsaur, I and Neisius, A and Bartsch, G and Frees, S and Borgmann, H and Jäger, W and Brandt, MP and Haferkamp, A and Rubenwolf, P. Incidence, risk factors and management of symptomatic lymphocoeles after radical retropubic prostatectomy. *Urol Pract* 2017; **4**: 493–8.

119 Lee HJ and K CJ. How to minimize lymphocoeles and treat clinically symptomatic lymphocoeles after radical prostatectomy. *Curr Urol Rep* 2014; **15**: 445.

120 Keegan KA and C MS. Complications of pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2011; **12**: 203–8.

121 Beyer J and W S and Hakenberg, OW and Kuhlisch, E and Halbritter, K and Froehner, M. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 2009; **7**: 597.

122 Catalona WJ and K D and Crane, DB. Effect of mini-dose heparin on lymphocele formation following extraperitoneal pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1980; **123**: 890–2.

- 123 Piver MS and M JH and Lele, SB and Moore, RH. Prophylactic anticoagulation as a possible cause of inguinal lymphocyst after radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 1983; **62**: 17–21.
- 124 Tomic R and G T and Sjodin, JG and Ohberg, L. Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand J Urol Nephrol* 1994; **28**: 273–5.
- 125 Schmitges J and T QD and L, Jonas. Influence of low-molecular-weight heparin dosage on red blood cell transfusion, lymphocele rate and drainage duration after open radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2012; **38**: 1082–8.
- 126 Heidenreich A and A G and Bolla, M and Joniau, S and Matveev, VB and Schmid, HP. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; **53**: 68.
- 127 Gotto GT and Y LH and Guillonneau, B and Touijer, K and Eastham, JA and Scardino, PT. Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection. *Int J Urol* 2011; **18**: 291.
- 128 Stolzenburg JU and A VKA and Dietel, A and Franz, T and Liatsikos, E and Kyriazis, I. Four-point peritoneal flap fixation in preventing lymphocele formation following radical prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2018; **1**: 443–8.
- 129 Stolzenburg JU and W J and Rabenalt, R and Do, M and Schwalenberg, T and McNeill, A. Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration. *World J Urol* 2008; **26**: 581.
- 130 Bigg SW and C WJ. Prophylactic minidose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *A prospective trial Urology* 1992; **39**: 309.
- 131 Sieber PR and R FM and Agusta, VE and Breslin, JA and Harpster, LE and Huffnagle, HW. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol* 1997; **158**: 869.
- 132 Jessie BC and M FF. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in contemporary radical retropubic prostatectomy: does concomitant pelvic lymphadenectomy matter? *Int J Urol* 2008; **15**: 951.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung und Lokalisierung von 9 selektiven Feldern für die erweiterte pelvine Lymphadenektomie, einschließlich der Lymphknoten der rechten iliaca externa (1), der iliaca communis (2), der Fossa obturatoria (3) und der iliaca interna (4), der präsakralen Lymphknoten (5) und der linken Lymphknoten der iliaca externa (6), der iliaca communis (7), der Fossa obturatoria (8) und der iliaca interna (9). Abbildung aus <sup>91</sup> .....	34
Abbildung 2: Grafik des AME von PSA auf SLs. Ein PSA-Anstieg führt zu einer höheren Prävalenz von SLs. Die rote Linie stellt einen beispielhaften PSA-Grenzwert von 20 ng/ml mit einem AME von 11 % für SLs dar. X-Achse = PSA (ng/mL), Y-Achse = AME (%). AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; PSA, prostataspezifisches Antigen. ....	53
Abbildung 3: Diagramm des AME der Anzahl der resezierten Lymphknoten auf SLs. Je mehr Lymphknoten entfernt werden, desto höher ist die Prävalenz von SLs. Die rote Linie stellt einen beispielhaften Cutoff von 20 resezierten Lymphknoten mit einem AME von 10 % für SLs dar. X-Achse = Anzahl der resezierten Lymphknoten, Y-Achse = AME (%). AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; PSA, prostataspezifisches Antigen. ....	53
Abbildung 4: Diagramme des AME frühere abdominelle Operationen (a) und des chirurgischen Ansatzes (b) auf SLs. Der AME früherer abdominaler Operationen und von RARP auf SLs beträgt 6,5 % bzw. -14,23 %. AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; RARP, roboterassistierte radikale Prostatektomie. ....	54
Abbildung 5: Diagramm des AME der Wechselwirkung zwischen präoperativem PSA-Wert und vorheriger Bauchoperation auf die Entwicklung von SLs. Wenn beide Parameter positiv sind, steigt das Risiko für eine SL. AME, durchschnittlicher marginaler Effekt; SL, symptomatische Lymphozele; PSA, prostataspezifisches Antigen. ....	55

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der SEAL-2 Studie (siehe Deutsches Register für klinische Studien, ID: DRKS00012763).....	31
Tabelle 2: Merkmale der Patienten. NOAC = neues orales Antikoagulans, RRP = retropubische radikale Prostatektomie, RARP = roboterassistierte radikale Prostatektomie, SL = symptomatische Lymphozele, LK = Lymphknoten, # = Tumor zu klein, um den Gleason-Score zu bestimmen, * = kein Tumor in der endgültigen Histologie nachweisbar.....	41
Tabelle 3: Patientencharakteristika stratifiziert nach Auftreten von SLs. NOAC = neue orale Antikoagulans, RRP = retropubische radikale Prostatektomie, RARP = Roboterassistierte radikale Prostatektomie, SL = symptomatische Lymphozele, LK = Lymphknoten, * = kein Tumor in der endgültigen Histologie nachweisbar, # = Tumor zu klein, um den Gleason-Score zu bestimmen.....	45
Tabelle 4: Multivariate Analyse der signifikanten Prädiktoren für SLs in der univariaten Analyse. LK = Lymphknoten, PSA = prostataspezifisches Antigen.....	51

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Mahjoub S, Hennecken M, Pfister D, Hartmann F, John P, Schmutz M, Heidenreich A. Preoperative Parameters to Predict the Development of Symptomatic Lymphoceles after Radical Prostatectomy. *Urol Int.* 2022;106(1):20-27. doi: 10.1159/000514041.