

Radikale Prostatektomie in Kombination mit der PSMA-Radioguided Surgery bei Patienten mit lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom

Philipp Korn

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Heck
2. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber

Die Dissertation wurde am 15.04.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Stadieneinteilung	1
1.2.1 Gleason-Score	1
1.2.2 TNM-Klassifizierung.....	2
1.2.3 PSA-Wert.....	
1.2.4 D'Amico Risikoklassifikation	3
1.3 Bildgebende Modalitäten beim Prostatakarzinom	4
1.3.1 Magnetresonanztomographie	4
1.3.2 Computertomographie	5
1.3.3 Skelettszintigrafie.....	5
1.3.4 PSMA-PET-CT.....	5
1.4 Therapie des Prostatakarzinoms.....	6
1.4.1 Strahlentherapie.....	6
1.4.2 Brachytherapie.....	7
1.4.3 Radikale Prostatektomie	7
1.4.4 Die Therapie des lymphogen metastasierten Prostatakarzinoms.....	8
1.5 Biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie	9
1.6 Radioguided Surgery	10
1.7 Fazit.....	11
1.8 Fragestellung.....	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Patienten	12
2.2 ^{99m} Tc-PSMA I&S – Applikation und PSMA-radioguided surgery	12
2.3 Datenerhebung.....	13
2.4 Statistische Analyse	14
2.5 Endpunkte und Follow-up.....	14

3 Ergebnisse	15
3.1 Patientencharakteristika	15
3.2 PSMA-PET-CT	17
3.3 Histopathologisches Ergebnis	18
3.4 Postoperative Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen und Therapie	22
3.5 Histologischer Lymphknotenstatus in Zusammenhang mit bRFS, TFS und MFS.....	22
4 Diskussion	29
4.1 Metastasenresektion mittels PSMA-Radioguided Surgery	29
4.2 Das PSMA-PET-CT im Primärstaging	32
4.3 Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	34
4.4 Adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie	36
4.5 Überlebensdaten im aktuellen Patientenkollektiv	37
5 Zusammenfassung	39
6 Referenzen	40
7 Abkürzungsverzeichnis	47
8 Tabellenverzeichnis	48
9 Abbildungsverzeichnis	49
10 Danksagung	50

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung bei Männern und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern (Mottet *et al.*, 2022). Die Inzidenz beträgt in Deutschland 91,6 pro 100.000 Einwohner. Daten aus Autopsiestudien zeigen, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms bei Männern unter 30 Jahren bei 5% liegt und mit einer Odds Ratio (OR) von 1,7 (1,6-1,8) pro Lebensdekade steigt, was zu einer Prävalenz von 59% (48–71%) bei Männern über 79 führt (Bell *et al.*, 2015).

1.2 Stadieneinteilung

Um das Prostatakarzinom weiter klassifizieren zu können, sind verschiedene Parameter notwendig.

1.2.1 Gleason-Score

Bei der histologischen Begutachtung der Prostata werden die einzelnen Prostata Drüsen an Hand ihrer Architektur beurteilt und in den Gleason-Grad eingeteilt. Ursprünglich war die Gleasongraduierung eine fünfteilige Skala, jedoch wurde 2005 bzw 2016 der Gleason-Grad 1 und 2 aus der Skala entfernt. Bei der Beurteilung des Prostatagewebes in der Biopsie werden der Häufigste und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad zum Gleason-Score summiert (Epstein *et al.*, 2016). Im Prostatektomiepräparat werden der häufigste und zweithäufigste Gleason-Grad zum Gleason-Score addiert. Sollten schlechter differenzierte Drüsen mit weniger als 5% vorkommen, werden diese als tertiärer Gleason-Grad angegeben (Van Leenders *et al.*, 2020).

1.2.2 TNM-Klassifizierung

Für das Prostatakarzinom hat die Union for International Cancer Control (UICC) eine einheitliche TNM-Klassifizierung eingeführt, welche in Tabelle 1 beschrieben wird (Brierley J.D. *et al.*, 2017).

Tabelle 1: TNM-Klassifizierung des Prostatakarzinoms nach UICC(Brierley J.D. et al., 2017)

T – Primär Tumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger Primärtumor
T1a	Inzidentielles Karzinom in <5% des Resektionsmaterials
T1b	Inzidentielles Karzinom in >5% des Resektionsmaterials
T1c	Tumor auf Grund einer Biopsie entdeckt
T2	Klinisch palpabler Tumor auf die Prostata beschränkt
T2a	Tumor beschränkt auf <50% einer Prostatahälfte
T2b	Tumor beschränkt auf eine Prostatahälfte >50%
T2c	Tumor in beiden Prostatahälften
T3	Extrakapsuläres Tumorwachstum
T3a	Extrakapsuläres Tumorwachstum ohne Samenblaseninfiltration
T3b	Tumor infiltriert die Samenblasen
T4	Tumor infiltriert in die umliegende Organe

N – Lymphknoten	
NX	Lymphknotenstatus kann nicht beurteilt werden
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (bis zur Iliakalgabel)

M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Lymphogene Fernmetastasierung (ab Iliakalgabel)
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Viszeralmetastasen

1.2.3 PSA-Wert

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Organ-, nicht aber Tumorspezifischer Marker der im Blutserum eines Patienten gemessen werden kann. Dadurch kann der PSA-Wert auch bei verschiedenen benignen Erkrankungen der Prostata, wie z.B. benigner Prostatahyperplasie oder Prostatitis erhöht sein (Mottet *et al.*, 2022). Aus diesem Grund sollte bei PSA-Erhöhung eine erneute Abnahme erfolgen, bevor weitere diagnostische Schritte veranlasst werden.

Ein niedriger PSA-Wert schließt ein Prostatakarzinom nicht aus. So haben Patienten mit einem PSA-Wert zwischen 0,5-1 ng/ml ein Risiko von 10,1% an einem Prostatakarzinom zu leiden, wobei das Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von >6 bei 2% liegt (Falagario *et al.*, 2020).

1.2.4 D'Amico Risikoklassifikation

Mit Hilfe des PSA-Wertes, des Gleason-Score und des TNM-Stadiums kann eine Risikostratifizierung erfolgen.

Tabelle 2: D'Amico Risikoklassifikation adaptiert durch die EAU

	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko	Lokal fortgeschritten
Gleason	6	7a/7b	≥8	Alle Gleason-Score
	und	oder	oder	und
PSA	<10ng/ml	10-20/ng/ml	>20	Alle PSA-Werte
	und	oder	oder	und
TNM	cT1-cT2a	cT2b	cT2c	≥cT3a oder cN+

1.3 Bildgebende Modalitäten beim Prostatakarzinom

Für die Bildgebung des Prostatakarzinoms stehen unterschiedliche Bildgebungsmethoden zur Verfügung. Je nach Fragestellung und Stadium der Erkrankung sollten die unterschiedlichen Modalitäten eingesetzt werden. Für die Beurteilung des T-Stadiums kann die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden. Für das N und M Stadium stehen mit der Computertomographie (CT), der Skelettszintigrafie und dem Prostata spezifischen Membran Antigen (PSMA)-Positron Emissions Tomogram (PET)-CT Modalitäten mit unterschiedlicher diagnostischer Genauigkeit zur Verfügung.

Im Rahmen der Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms des hohen Risikoprofils ist eine Staging-Untersuchung mittels PSMA-PET-CT oder einer Kombination aus CT/MRT und Skelettszintigrafie erforderlich. Bei einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils ist keine weitere Bildgebung erforderlich (Mottet *et al.*, 2022). Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils geben die deutsche S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ auf Grund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung ab (S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021).

1.3.1 Magnetresonanztomographie

Durch die Einführung des Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS) Bewertungssystem und der dadurch entstandenen Möglichkeiten hat das MRT an Stellenwert in der Diagnostik des Prostatakarzinoms gewonnen. Das MRT hat bei der Detektion von Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score $\geq 7a$ eine gepoolte Sensitivität von 91% (95% KI: 83-95%) und Spezifität von 37% (95% KI: 29-46%) (Drost *et al.*, 2019). Durch die PI-RADS Klassifikation besteht die Möglichkeit die Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Prostatakarzinom abzuschätzen. Hierdurch kann die Anzahl der notwendigen Biopsien um ein Drittel reduziert werden (Drost *et al.*, 2019). Zusätzlich bietet das MRT im Gegensatz zum CT die Möglichkeit

eine extrakapsuläre Ausbreitung beziehungsweise eine Samenblasinfiltration des Prostatakarzinoms zu beurteilen.

1.3.2 Computertomographie

Das CT spielt in der Beurteilung des lokalen Tumors eine untergeordnete Rolle. Das CT kann analog zum MRT zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik verwendet werden. Die Problematik in der Beurteilung von Lymphknoten in der einfachen Schnittbildgebung besteht darin, dass die Lymphknoten nur anhand ihrer Größe als suspekt oder benigne eingestuft werden. Aktuell wird ein Kurzachsendurchmesser von >8mm für pelvine Lymphknoten und >10mm für extrapelvine Lymphknoten als suspekt angesehen. Mit diesen Größen liegt jedoch die Sensitivität für das MRT und CT bei <40% (Mottet *et al.*, 2022).

1.3.3 Skelettszintigrafie

Die Skelettszintigrafie bietet mit einer Sensitivität und Spezifität von 79% (95% KI: 73–83%) und 82% (95% KI: 78–85%) eine Möglichkeit zur Diagnostik von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom. Diese Werte sind jedoch stark von der Höhe des PSA-Wertes und des Gleason-Scores abhängig. Zudem können benigne knochenstoffwechselaktive Erkrankungen die Diagnostik beeinflussen (Shen *et al.*, 2014).

1.3.4 PSMA-PET-CT

Das PSMA ist ein Transmembranprotein welches in Prostatazellen vorkommt. Im normalen Prostatagewebe ist PSMA in der apikalen Membran der Prostatadrüsen zu finden oder das in der N-terminalen Region gekürzte PSMA im Zytoplasma lokalisiert. In diesem Zustand wird das Protein als PSM^v bezeichnet und die genaue Funktion ist unbekannt. In malignen Prostatazellen ändert sich die Expression und PSMA ist in den luminalen Anteilen der Prostatazellen zu finden (DeMarzo *et al.*, 2003). Die

PSMA:PSM'-Ratio steigt mit dem Gleason-Score und auch die PSMA-Expression nimmt im kastrationsresistenten Stadium der Erkrankung zu (Huang *et al.*, 2003). PSMA wird aber auch an anderen Stellen wie z.B.: Speicheldrüsen, Blutgefäßen oder anderen soliden Tumoren exprimiert. Ein Ligand, der an das PSMA bindet, kann mit verschiedenen Radionukliden markiert werden und somit zu unterschiedlichen Zwecken genutzt werden (Maurer *et al.*, 2016).

In der prospektiv randomisierten Studie von Pienta *et al* hat das ¹⁸F-DCFPyL-PSMA-PET-CT die Detektion von pelvinen Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 40,3% (95% KI: 28,1-52,5%) und eine Spezifität von 97,9% (95% KI: 94,5-99,4%) (Pienta *et al.*, 2021). Auch die Ergebnisse von Hope *et al* ergaben für das ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT eine Sensitivität von 40% (95% KI: 34-46%) und Spezifität von 95% (95% KI: 92-97%) (Hope *et al.*, 2021).

Auch in der Diagnostik von Rezidiven nach erfolgter Lokalthherapie der Prostata hat das PSMA-PET-CT eine höhere Genauigkeit als die konventionelle Bildgebung. Die gepoolte Sensitivität des PSMA-PET-CT liegt bei 80% (95% KI: 37%-98%) und Spezifität bei 86% (95%Ki: 3%-100%).

1.4 Therapie des Prostatakarzinoms

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom stehen generell zwei onkologisch gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung. Einerseits die Strahlentherapie, andererseits die radikale Prostatektomie.

1.4.1 Strahlentherapie

Patienten mit einem Prostatakarzinom aller Risikoklassen kommen für eine Strahlentherapie in Frage. Lediglich die Notwendigkeit und Dauer einer begleitenden Androgendeprivationstherapie (ADT) ist von der D'Amico Risikoklassifikation abhängig. Bei Patienten mit einem intermediären Risiko sollte eine ADT bis zu 6 Monate durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohem Risikoprofil sollte die Dauer der

ADT 3 Jahre betragen. Generell wird empfohlen die Prostata mit einer Gesamtdosis von 76-78 Gray zu bestrahlen. Nebenwirkungen einer Strahlentherapie beinhalten vor allem gastrointestinale Toxizitäten (u.a. Diarrhoen, rektale Blutungen) aber auch urogenitale Toxizitäten (u.a. irritative Miktionsymptomatik, Harnverhalt). Die Nebenwirkungen haben jedoch insgesamt keinen Unterschied auf die langfristige Lebensqualität verglichen zur radikalen Prostatektomie (Mottet *et al.*, 2022).

1.4.2 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie unterscheidet man zwischen der Low-Dose-Brachytherapie (LDR) und High-Dose-Brachytherapie (HDR). Bei der LDR werden radioaktive Seeds in die Prostata implantiert, welche dauerhaft verbleiben. Bei der HDR werden die Seeds vorübergehend mit einer höheren Dosis implantiert. Während bei einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils eine LDR-Monotherapie durchgeführt werden kann, sollte bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils eine Kombination aus LDR/HDR mit Strahlentherapie durchgeführt werden. Eine Empfehlung für die Verwendung der Brachytherapie beim Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils besteht in den aktuellen Leitlinien nicht. Die Nebenwirkungen der Brachytherapie sind mit den Nebenwirkungen einer Strahlentherapie vergleichbar (Mottet *et al.*, 2022).

1.4.3 Radikale Prostatektomie

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata mit den Samenblasen abgesetzt und die Harnblase an die Harnröhre anastomosiert. In Abhängigkeit der D'Amico Risikoklassifizierung sollte bei bestimmten Patienten eine Lymphadenektomie zusätzlich durchgeführt werden (Mottet *et al.*, 2022). Bei der radikalen Prostatektomie gibt es verschiedene Operationstechniken. Bei der offenen retropubischen radikalen Prostatektomie wird über eine medianen Unterbauchschnitt die Operation durchgeführt. Bei der roboterassistierten und laparoskopischen

Prostatektomie wird über einen transperitonealen Zugangsweg die Operation durchgeführt. Ein systematischer Review, welcher das onkologische und funktionelle Ergebnis zwischen den Operationsmethoden vergleicht, zeigte keinen signifikanten Unterschied (Ilic *et al.*, 2017).

Zu den Risiken einer radikalen Prostatektomie zählen neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Blutungen, Organverletzungen oder Infektionen die Harninkontinenz sowie die erektile Dysfunktion. Eine prospektive, nicht randomisierte multizentrische Studie ergab eine Inkontinenzrate von 20% bzw. 21% für Patienten, die eine offene bzw. roboterassistierte radikale Prostatektomie erhielten, wobei die Inkontinenz mit der Verwendung von mindestens einer Vorlage alle 24 Stunden definiert wurde. Bezüglich der erektilen Dysfunktion zeigte diese Studie eine Rate einer erektilen Dysfunktion von 75% bei Patienten nach offener Prostatektomie und 70% bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (Haglund *et al.*, 2015).

Eine pelvine Lymphadenektomie sollte bei Patienten durchgeführt werden, die ein Risiko von >5% für eine lymphogene Metastasierung haben (Mottet *et al.*, 2022). Um das Risiko zu evaluieren, können validierte Nomogramme, wie z.B. von Briganti *et al.* verwendet werden (Briganti *et al.*, 2012). Der onkologische Nutzen der Lymphadenektomie ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht erwiesen, jedoch bietet die histopathologische Aufarbeitung der pelvinen Lymphknoten wichtige Informationen zum Staging, Prognostik und Evaluation der weiteren Therapie (Fossati *et al.*, 2017).

1.4.4 Die Therapie des lymphogen metastasierten Prostatakarzinoms

Für die Behandlung von Patienten mit lymphogener Metastasierung liegen nur begrenzte Daten vor. Generell empfehlen die aktuellen Leitlinien für Patienten mit einem lymphogenen Metastasierung eine multimodale Therapie einerseits aus Strahlentherapie und einer ADT. Andererseits kann auch leitlinienkonform eine Kombination aus radikaler Prostatektomie und ADT oder Strahlentherapie für den

Patienten gewählt werden. Auf Grund der mangelnden Datenlage bezüglich der Behandlung des lymphogen metastasierten Prostatakarzinom, sprechen die Leitlinien keine allgemeine Empfehlung aus (Mottet *et al.*, 2022).

In der Therapie des lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom wurden in der Literatur verschiedenste Therapiekonzepte evaluiert.

Die beste Datengrundlage bietet eine Strahlentherapie der Prostata inkl. der Lymphabflusswege. Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, lokal fortgeschrittenem oder lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom zeigt sich eine begleitende ADT einer einfachen Strahlentherapie als überlegen (Moris *et al.*, 2020). Auf der anderen Seite ist eine alleinige ADT der Kombination aus Strahlentherapie und ADT unterlegen (Ventimiglia *et al.*, 2019).

Bei der radikalen Prostatektomie zeigte die Anwendung einer neoadjuvanten Therapie zwar ein Therapieansprechen im Sinne eines pathologischen Ansprechens während der radikalen Prostatektomie, welches sich aber nicht auf das Gesamtüberleben (OS) auswirkte (Liu *et al.*, 2021). Zu der adjuvanten ADT liegen nur Daten aus alten prospektiven Studien vor, welche einen Überlebensvorteil für die adjuvante ADT gegenüber der verzögerten ADT ergibt (Messing *et al.*, 2006).

1.5 Biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie

Durch die radikale Prostatektomie werden bei lokal begrenztem Tumor alle PSA exprimierenden Zellen entfernt, weswegen der PSA-Wert nach Prostatektomie in den Nullbereich abfällt. Nach Absinken des PSA-Wertes in den Nullbereich erfahren 28,4% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv im Sinne eines PSA-Wertes von $\geq 0,2$ ng/ml (Toussi *et al.*, 2016).

Um eine entsprechende Therapie bei den Patienten mit biochemischem Rezidiv etablieren zu können, kann durch die Durchführung eines PSMA-PET-CT die Lokalisation der Metastasen identifiziert werden. Mit der Höhe des PSA-Wertes steigt

die Wahrscheinlichkeit im PSMA-PET-CT ein entsprechendes Korrelat zu finden. Bei Patienten mit einem PSA von 0,2 ng/ml haben 45% der Patienten ein Korrelat im PSMA-PET-CT (Perera *et al.*, 2016).

Bei Lokalrezidiv kann eine Salvage-Strahlentherapie der Prostataloge durchgeführt werden. Bei Patienten mit Fernmetastasierung sollte eine Systemtherapie im Sinne einer erweiterten Hormontherapie oder Hormonchemotherapie durchgeführt werden (Mottet *et al.*, 2022).

Eine früh eingesetzte Systemtherapie kann mit Nebenwirkungen assoziiert sein, andererseits hat eine Systemtherapie nur eine begrenzte Wirkdauer und steht für spätere Therapielinien nicht mehr zur Verfügung.

Die Metastasengerichtete Therapie im Sinne einer Salvage-Lymphadenektomie oder Strahlentherapie kann verglichen zu einer ADT in ausgewählten Patienten zu einer Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens nach 5 Jahren führen (98.6% vs. 95.7%) (Steuber *et al.*, 2019).

1.6 Radioguided Surgery

Durch die Einführung des PSMA-PET-CTs können auch kleine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Damit eine Salvage-Lymphadenektomie auch erfolgreich ist, müssen die Lymphknotenmetastasen intraoperativ sicher identifiziert und entfernt werden.

Um dies zu erleichtern, steht mit der PSMA-Radioguided Surgery eine neue Operationstechnik zur Verfügung. Ein mit ^{99m}Technetium markierter PSMA-Ligand kann am Vortag der Operation intravenös appliziert werden. Intraoperativ kann anschließend eine Gamma-Sonde genutzt werden, um das radioaktive Signal von ^{99m}Technetium zu identifizieren und die Lymphknoten zu reseziieren. Die PSMA-Radioguided Surgery wird bereits im Rezidivfall als angewendet und es liegen bereits retrospektive Datenauswertungen vor.

Eine retrospektive Analyse von 364 Patienten, welche eine Radioguided Surgery erhielten, zeigt ein biochemisches rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren von 32% und ein therapiefreies Überleben von 58%, wobei sich die Höhe des PSA (HR 1.06, 95% KI: 1.02–1.11), die Anzahl der positiven Lymphknoten (HR 1.24, 95% KI: 1.09–1.42) sowie die Lokalisation oberhalb der Aortenbifurkation (HR: 2.02, 95% KI: 1.30–3.13) als unabhängige Risikofaktoren für ein biochemisches Rezidiv zeigten. In dieser Analyse zeigten nur 6,6% eine Grad III-IV Komplikation nach Clavien-Dindo (Knipper *et al.*, 2023).

1.7 Fazit

Durch sensitivere Bildgebungsmethoden steigt die Inzidenz der Patienten mit einer lymphogener Metastasierung des Prostatakarzinoms, welche durch die konventionelle Bildgebung unentdeckt geblieben wären. Durch eine vollständige Resektion könnte eine Systemtherapie bei diesen Patienten hinausgezögert werden.

Im Rahmen eines Rezidivs kann mit der PSMA-Radioguided surgery eine operative Methode angewendet werden, welche die Lokalisation und Resektion von kleinsten Lymphknotenmetastasen ermöglicht, um eine vollständige Tumorfreiheit zu gewährleisten.

1.8 Fragestellung

In dieser Studie soll der Erfolg der radikalen Prostatektomie in Kombination mit der PSMA-Radioguided surgery evaluiert werden und die Überlebensdaten der Patienten anhand des biochemisch rezidivfreien Überlebens (bRFS), therapiefreien Überlebens (TFS) und metastasenfrem Überlebens (MFS) evaluiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die aktuelle retrospektive Analyse umfasst alle Patienten, die zwischen Januar 2018 und Juni 2020 in der Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) eine offene radikale Prostatektomie mit ausgedehnter pelviner Lymphadenektomie und PSMA-Radioguided surgery erhielten. Mit dieser Operationsmethode wurden Patienten mit einem Prostatakarzinom des intermediären oder hohem Risikoprofil nach D'Amico (Mottet *et al.*, 2022), die den Nachweis von lokoregionären/pelvinen Lymphknotenmetastasen im präoperativen PSMA-PET-CT hatten.

Alle Patienten unterschrieben vor Applikation von ^{99m}Tc -PSMA I&S und Durchführung der Operation eine Einverständniserklärung, die den experimentellen Charakter dieser Behandlungsmethode umfasste. Die Applikation wurde nach den gesetzlichen Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetz (AMG §13 2b) sowie den behördlichen Anordnungen der zuständigen Behörde (Regierung von Oberbayern) durchgeführt. Die retrospektive Auswertung der Daten wurden von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der TU München genehmigt (Votum 30/22 S-NP).

2.2 ^{99m}Tc -PSMA I&S – Applikation und PSMA-radioguided surgery

Nach Vorbereitung wurde ^{99m}Tc -PSMA I&S in einer mittleren Dosis von 150 ± 40 (86–298) MBq 20 (20-22) Stunden präoperativ intravenös appliziert (Robu *et al.*, 2017). Nach Verabreichung erfolgte ein SPECT-CT zur Dokumentation der Tracer-Aufnahme. Die Operation wurde am Folgetag über eine mediane Unterbauch-Laparatomie durchgeführt. Anschließend wurde mit der Gammasonde (Crystal Probe CXSSG603; Crystal Photonics, Berlin, Germany), welche ein akustisches Feedbacksignal besitzt,

das im PSMA-PET-CT beschriebene anatomische intra- oder extrapelvine Gebiet mit PSMA-positiven Lymphknoten abgesucht und diese operativ entfernt. Nach der in vivo Beurteilung und chirurgischen Exzision wurde das Präparat ex vivo untersucht, um die erfolgreiche Resektion zu bestätigen. Hierbei wurde ein Feedback mit mehr als der doppelten Aktivitätsrate verglichen zur Hintergrundaktivität als positiv gewertet. Nach Entfernung aller im PSMA-PET-CT bekannten PSMA-positiven Läsionen wurde das gesamte Lymphadenektomiefeld erneut mit der Gammasonde untersucht um sicher zu stellen, dass alle Lymphknoten entfernt wurden. Anschließend wurde eine ausgedehnte pelvine Lymphadenektomie nach einem standardisierten Schema fortgeführt und gesondert nach Region in Formaldehyd fixiert an die Pathologie versendet, wo sie nach klinischem Standard weiter aufgearbeitet und von verschiedenen Pathologen beurteilt wurden. Das Lymphadenektomie-Template umfasste dabei die Felder Iliaca externa, Iliaca Interna, Iliaca communis und Fossa obturatoria.

2.3 Datenerhebung

Die Daten für diese Analyse wurden retrospektiv erhoben. Mit Hilfe des krankenhausesweiten Informationssystem PKIS (SAP, Walldorf) wurden folgende Daten extrahiert:

Demographische Patientendaten: Geburtsdatum, Datum der OP

Krankheitsspezifische sowie histopathologische Daten: initialer PSA-Wert, Gleason-Score, TNM-Klassifikation, Resektionsstatus, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Größe der Lymphknotenmetastasen, Anatomische Lokalisation der Metastasen, sowie PSA-Werte nach OP.

Die präoperativen PSMA-PET-CTs wurden von einer erfahrenen Nuklearmedizinerin verblindet gegenüber den postoperativen Ergebnissen reevaluiert und ausgewertet.

Folgende Daten aus dem PSMA-PET-CT wurden erhoben: Datum der Untersuchung, Anzahl der positiven Lymphknoten, Position der Lymphknoten, SUVmax.

2.4 Statistische Analyse

Die vorliegenden Daten wurde mit SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, Armonk) analysiert. Mit Hilfe von deskriptiver Statistik wurden die Charakteristika der Patientenpopulation sowie die Unterschiede des Lymphknotenstatus im präoperativen PSMA-PET-CT und dem histopathologischen Endbefund analysiert. Die Auswertung erfolgte sowohl patienten- als auch lymphknotenspezifisch. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven, log-rank-test und der univariable Coxregressionsanalyse wurden potentielle klinische, bildgebende und laborchemische Risikofaktoren für das bRFS, TFS und MFS ausgewertet. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

2.5 Endpunkte und Follow-up

Die postoperative karzinomspezifische Therapie sowie die PSA-Werte wurden im ersten postoperativen Jahr alle drei Monate erhoben. Im zweiten postoperativen Jahr alle sechs Monate und anschließend alle 12 Monate. Ein postoperativer Anstieg des PSA-Werts auf $>0,2\text{ng/ml}$ wurde als biochemisches Rezidiv gewertet. Das bRFS wurde definiert als die Zeit von Operation bis zum Erreichen eines PSA-Werts von $>0,2\text{ng/ml}$. Das MFS wurde definiert als die Zeit von Operation bis zur Bestätigung einer Metastase im postoperativen PSMA-PET-CT. Das TFS wurde definiert als Zeit von Operation bis zum Beginn einer weiteren Therapie, wie zum Beispiel Strahlentherapie, erneute PSMA-Radioguided Surgery oder Androgendeprivationstherapie.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Das mediane Patientenalter betrug 66 Jahre. Insgesamt hatten sechs (17%) Patienten ein Prostatakarzinom des intermediären Risikotyps und 29 (83%) Patienten ein Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils.

Tabelle 3: Patientencharakteristika und Histopathologische Ergebnisse

Alter [Jahre] (n=35)	
Median (IQR)	66 (64-69)
iPSA [ng/ml] (n=35)	
Median (IQR)	18 (9-35)
Zeit zwischen PSMA-PET-CT und Operation	
Tage (median (IQR))	36 (18-42)
Präoperatives PSMA-PET-CT	
Anzahl der Patienten mit LNM (Gesamtanzahl LNM)	35 (78)
Anzahl der LNM pro Patient (median, (IQR))	2 (2-3)
Postoperativer Lymphknotenstatus	
Anzahl der Patienten mit pN1 Befunde (Gesamtanzahl LNM)	33 (153)
Anzahl der Patienten mit lymphogener Fernmetastasierung (Gesamtanzahl lymphogener Fernmetastasierung)	9 (19)
Resektionsstatus (n=35)	
R0 (%)	12 (34)
R1 (%)	23 (66)

D´Amico Risikogruppe, Anzahl der Patienten (%) (n=35)

Intermediäres Risiko	6 (17)
----------------------	--------

Hohes Risiko	29 (83)
--------------	---------

Postoperativer Gleason Score (n=35)

Median (IQR)	8 (7-9)
--------------	---------

No. patients (%)	
------------------	--

7	14 (40)
---	---------

8-10	21 (60)
------	---------

Postoperatives T-Stadium, Anzahl der Patienten (%) (n=35)

pT2c	6 (17)
------	--------

pT3a	5 (14)
------	--------

pT3b	23 (66)
------	---------

pT4	1 (3)
-----	-------

Folgetherapie, Anzahl der Patienten (%) (n=35)

Keine ADT oder Strahlentherapie	10 (29)
---------------------------------	---------

Adjuvante ADT/Strahlentherapie	2 (6)
--------------------------------	-------

Adjuvante ADT und Salvage Radiotherapie	1 (3)
---	-------

Adjuvante Strahlentherapie alleine	1 (3)
------------------------------------	-------

Adjuvante ADT alleine	2 (6)
-----------------------	-------

Salvage ADT/Strahlentherapie	10 (29)
------------------------------	---------

ADT beim biochemischen Rezidiv	4 (11)
--------------------------------	--------

Salvage Strahlentherapie beim biochemischen Rezidiv	5 (14)
---	--------

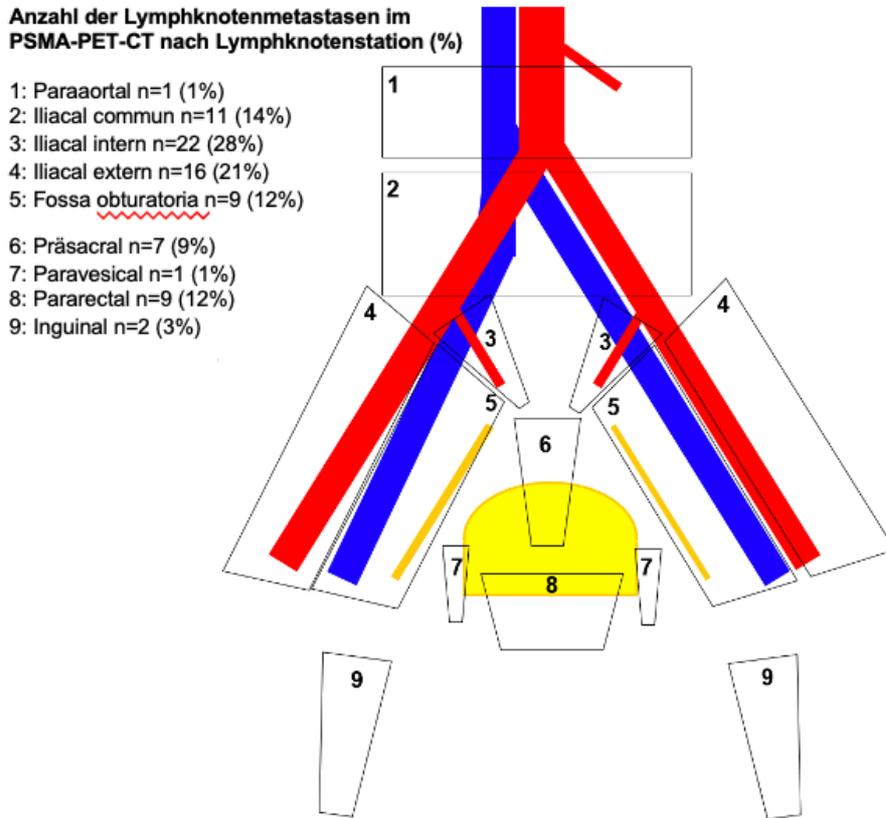
PSMA-Radioguided surgery bei bestätigtem Lymphknotenrezidiv	6 (17)
---	--------

3.2 PSMA-PET-CT

Sieben Patienten (20%) hatten im präoperativen PSMA-PET-CT Lymphknotenmetastasen ausschließlich außerhalb des erweiterten Lymphadenektomiefeldes. Bei 21 Patienten (60%) waren die Lymphknotenmetastasen ausschließlich innerhalb des erweiterten Lymphadenektomiefeldes lokalisiert und weitere sieben Patienten (20%) hatten Lymphknotenmetastasen sowohl innerhalb, als auch außerhalb des Lymphadenektomiefeldes.

Im präoperativen PSMA-PET-CT wurden 78 PSMA-positve Lymphknoten detektiert, was einem Median von 2 positiven Lymphknoten (IQR 1-3) pro Patient entspricht. Im Fall von positiven Lymphknoten außerhalb des Lymphadenektomiefeldes, waren diese am häufigsten in der pararektalen Region (n=9; 12%), gefolgt von der präsakralen Region (n=7; 9%). In der Abbildung 1 wird die genaue Verteilung der Lymphknoten nach Region im PSMA-PET-CT beschrieben.

Abbildung 1: Beschreibung des Lymphadenektomiefeldes sowie Verteilung der Lymphknotenmetastasen im PSMA-PET-CT



3.3 Histopathologisches Ergebnis

Insgesamt wurden 950 Lymphknoten bei 35 Patienten reseziert, wobei 153 Lymphknoten (16%) den Nachweis einer Lymphknotenmetastase ergaben. Dies entspricht einem Median von drei Lymphknotenmetastasen (IQR 1-6) pro Patient. In Tabelle 4 ist die genaue Anzahl der positiven sowie negativen Lymphknoten sowohl in der Histopathologie als auch im PSMA-PET-CT beschrieben.

Tabelle 4: Aufschlüsselung des Lymphknotenstatus pro Patient

Patient	PSMA-PET-CT		Histopathologie		
	LK pos	SUVmax	LK neg.	LK pos.	LK gesamt
1	2	13.0	9	13	22
2	4	22.3	10	8	18
3	1	12.1	13	4	17
4	3	8.6	19	1	20
5	1	3.9	24	1	25
6	1	5.7	22	2	24
7	2	8.1	25	17	42
8	1	12.1	32	1	33
9	5	13.8	18	19	37
10	1	12.0	25	2	27
11	1	48.7	19	1	20
12	3	4.1	15	6	21
13	3	40.0	7	4	11
14	1	2.1	23	0	23
15	7	15.8	16	9	25
16	3	3.9	17	2	19
17	2	62.0	29	3	32
18	1	4.0	18	2	20
19	3	63.9	25	3	28
20	5	21.0	41	9	50
21	3	84.9	20	3	23
22	2	2.8	36	3	39
23	1	5.1	48	6	54
24	2	3.7	17	6	23
25	1	4.1	22	0	22
26	2	8.3	18	1	19
27	1	4.5	13	1	14
28	1	21.3	21	1	22
29	2	77.6	43	3	46
30	3	2.2	13	5	18
31	2	50.9	17	4	21
32	3	3.1	54	1	55
33	1	5.4	15	5	20
34	1	2.2	22	2	24
35	3	17.4	31	5	36

Bei 33 von 35 (95%) Patienten konnten durch die PSMA-Radioguided surgery intraoperativ PSMA-positive Lymphknoten erfolgreich identifiziert und reseziert werden.

Bei sechs Patienten wurden im präoperativen PSMA-PET-CT mehr Lymphknotenmetastasen beschrieben, als bei der Operation gefunden werden konnten.

Patient #4 hatte im präoperativen PSMA-PET-CT eine singuläre paravesikale Lymphknotenmetastase. Auf Grund der renalen Ausscheidung des Liganden ^{99m}Tc -PSMA I&S und der Nähe zur Blase können intraoperativ Hintergrundgeräusche entstehen, die dazu führen, dass diese Lymphknotenmetastase nicht identifiziert werden konnte. Bei diesem Patienten konnten insgesamt 22 Lymphknoten reseziert werden, welche alle tumorfrei waren. Postoperativ zeigte ein, auf Grund einer PSA-Persistenz durchgeführtes, PSMA-PET-CT ein PSMA positives Residuum an derselben Lokalisation.

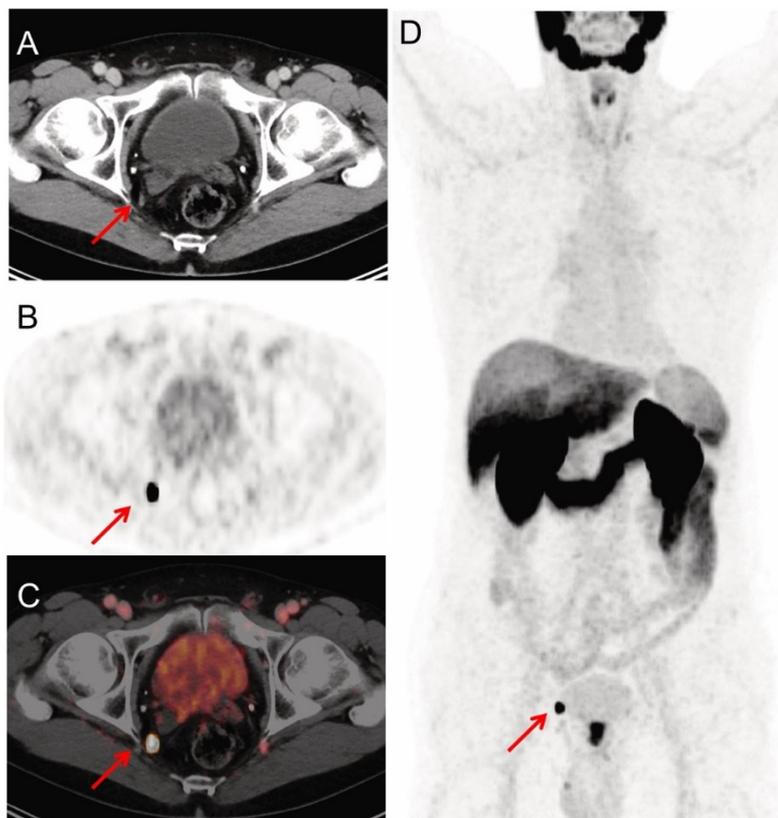
Bei Patient #25 wurden im präoperativen PSMA-PET-CT Lymphknotenmetastasen iliakal als auch pararektal beschrieben. Die PSMA-Radioguided surgery war bei diesem Patienten im Bereich des Iliakalstromgebiets erfolgreich, jedoch konnte der pararektale Lymphknoten nicht gefunden werden. Ähnlich zu Patient #4 hatte Patient #25 eine PSA-Persistenz postoperativ. Ein erneut durchgeführtes PSMA-PET-CT zeigte ein PSMA-positives Residuum pararectal.

Bei drei Patienten (#14, #16, #32) wurden insgesamt 4 Lymphknotenmetastasen im präoperativen PSMA-PET-CT diagnostiziert. Diese wurden nachträglich auf Grund der unauffälligen Nachsorgeuntersuchungen als falsch positiv gewertet. Zwei Patienten fielen mit dem PSA-Wert in den Nullbereich ab. Bei dem dritten Patienten zeigte ein postoperativ durchgeführtes PSMA-PET-CT keine residuellen PSMA-positiven

Läsionen, weswegen auch hier von einem falsch positiven Befund ausgegangen werden kann.

Einer von zwei Lymphknoten konnte bei Patient #26 erfolgreich reseziert werden. Der zweite Lymphknoten zeigte nur eine schwache PSMA-Expression und konnte intraoperativ nicht identifiziert werden. Nach 6 Monaten entwickelte Patient #26 ein PSA-Rezidiv und erhielt eine Androgendeprivationstherapie ohne erneute bildgebende Diagnostik. Somit kann der intraoperativ nicht identifizierte Lymphknoten retrospektiv nicht zuverlässig evaluiert werden.

Abbildung 2: Beispiel eines 65-jährigen Patienten mit einer im PSMA-PET-CT positiven Lymphknotenmetastase im Bereich der V. iliaca interna rechts (SUVmax 48, Größe 6mm). Der Lymphknoten konnte intraoperativ erfolgreich mittels PSMA-Radioguided Surgery identifiziert und reseziert werden. Die Lymphknotenmetastase war die einzig positive Lymphknotenmetastase in der endgültigen Histopathologie. Der postoperative PSA-Wert lag bei <0,07ng/ml.



3.4 Postoperative Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen und Therapie

Eine detaillierte Beschreibung der unterschiedlichen Therapien, die die Patienten postoperativ erhielten, findet sich in Tabelle 3. 25 (71%) Patienten entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein biochemisches Rezidiv.

Insgesamt 10 Patienten blieben rezidivfrei. Das mediane Follow-up liegt bei 14 Monaten (95% KI: 8-20). Von diesen 10 Patienten hatten insgesamt vier Patienten eine adjuvante Therapie: Ein Patient erhielt eine adjuvante Strahlentherapie, zwei Patienten eine adjuvante Androgendeprivationstherapie und ein Patient eine kombinierte adjuvante Hormon- und Strahlentherapie. Die verbliebenen sechs Patienten erhielten keine weitere Therapie im Beobachtungszeitraum.

3.5 Histologischer Lymphknotenstatus in Zusammenhang mit bRFS, TFS und MFS

Fünf Patienten erhielten eine adjuvante Androgendeprivationstherapie, welche die Überlebensanalysen verfälschen könnte, weshalb diese fünf Patienten ausgeschlossen wurden.

Das mediane bRFS betrug drei Monate (95% KI: NA), das mediane TFS fünf Monate (95% KI: 4-7) und das mediane MFS sechs Monate (95% KI 5-7). Von den 23 Patienten, welche ein biochemisches Rezidiv hatten, wurde bei 20 Patienten (86%) ein erneutes PSMA-PET-CT durchgeführt.

In Tabelle 5 – 7 sind die Ergebnisse der univariablen Cox-Regressionsanalyse und der Einfluss des histopathologischen Ergebnis sowie bildgebenden Variablen auf das bRFS, TFS und MFS aufgeführt. Eine dichotome Analyse der im PSMA-PET-CT positiven Lymphknoten mit dem Cut-Off >2 vs. ≤ 2 positiven Lymphknoten im präoperativen PSMA-PET-CT ergab den einzig statistisch signifikanten Prädiktor für alle 3 Endpunkte (bRFS, TFS, MFS).

Tabelle 5: Ergebnisse der univariablen Cox Regression für das bRFS mit der Anzahl der Lymphknoten in der Histopathologie und präoperativen PSMA-PET-CT als Risikofaktoren

Variablen	Kategorie	N	HR	95%KI	p
Präoperativer PSA-Wert	Kontinuierlich	30	1.0	0.99- 1.01	0.8
D'Amico Risiko Klassifikation	Hoch vs intermediär	26 vs 4	1.5	0.5 – 4.4	0.5
Resektionsstatus	R1 vs R0	20 vs 10	0.8	0.4 - 1.7	0.5
Gleason Score	8, 9 oder 10 vs. 6 or 7	18 vs 12	1.3	0.6 -2.8	0.4
Positive Lymphknoten pro Patient im PSMA-PET-CT	Kontinuierlich	30	1.3	1.0 – 1.7	0.04
Positive Lymphknoten nach Anzahl im PSMA-PET-CT	Dichotom				
	> 1 vs ≤ 1	18 vs 12	2.3	0.9 – 5.6	0.06
	> 2 vs ≤ 2	12 vs 18	2.6	1.1 – 6.2	0.03
	> 3 vs ≤ 3	5 vs 25	2.1	0.7 – 5.9	0.12
Positive Lymphknoten pro Patient in der Histopathologie	Kontinuierlich	30	1.1	0.9 – 1.1	0.2
Positive Lymphknoten nach Anzahl in der Histopathologie	Dichotom				
	> 1 vs ≤ 1	21 vs 9	1.6	0.7 – 3.9	0.2
	> 2 vs ≤ 2	17 vs 13	1.8	0.8 – 4.0	0.17
	> 3 vs ≤ 3	13 vs 17	1.5	0.7 – 3.3	0.3
Adjuvante Strahlentherapie	Dichotom (Ja vs nein)	1 vs 29	0.3	0.1 - 2.1	0.2

Tabelle 6: Ergebnisse der univariablen Cox Regression für das TFS mit der Anzahl der Lymphknoten in der Histopathologie und präoperativen PSMA-PET-CT als Risikofaktoren

Variablen	Kategorie	N	HR	95%KI	p
Präoperativer PSA-Wert	Kontinuierlich	30	1.0	0.9 – 1.0	0.9
D'Amico Risiko Klassifikation	Hoch vs intermediär	26 vs 4	1.9	0.5 – 6.4	0.3
Resektionsstatus	R1 vs R0	20 vs 10	0.9	0.4 – 1.9	0.7
Gleason Score	8, 9 oder 10 vs. 6 or 7	18 vs 12	2.1	0.9 – 4.4	0.07
Positive Lymphknoten pro Patient im PSMA-PET-CT	Kontinuierlich	30	1.2	0.9 – 1.5	0.07
Positive Lymphknoten nach Anzahl im PSMA-PET-CT	Dichotom				
	> 1 vs ≤ 1	18 vs 12	2.4	1.1 – 5.5	0.04
	> 2 vs ≤ 2	12 vs 18	2.6	1.2 – 5.7	0.02
	> 3 vs ≤ 3	5 vs 25	2.1	0.8 – 6.0	0.14
Positive Lymphknoten pro Patient in der Histopathologie	Kontinuierlich	30	1.1	0.9- 1.1	0.3
Positive Lymphknoten nach Anzahl in der Histopathologie	Dichotom				
	> 1 vs ≤ 1	21 vs 9	2.2	0.8 – 5.6	0.09
	> 2 vs ≤ 2	17 vs 13	1.4	0.6 – 3.1	0.4
	> 3 vs ≤ 3	13 vs 17	1.2	0.5 – 2.6	0.6

Tabelle 7: Ergebnisse der univariablen Cox Regression für das MFS mit der Anzahl der Lymphknoten in der Histopathologie und präoperativen PSMA-PET-CT als Risikofaktoren

Variablen	Kategorie	N	HR	95%KI	p
Präoperativer PSA-Wert	Kontinuierlich	27	1.0	0.99-1.0	0.3
D'Amico Risiko Klassifikation	Hoch vs intermediär	23 vs 4	1.4	0.5 – 4.2	0.5
Resektionsstatus	R1 vs R0	17 vs 10	0.7	0.3 – 1.6	0.4
Gleason Score	8, 9 oder 10 vs. 6 or 7	16 vs 11	1.1	0.5 – 2.5	0.7
Positive Lymphknoten pro Patient im PSMA-PET-CT	Kontinuierlich	27	1.3	1.0 – 1.7	0.04
Positive Lymphknoten nach Anzahl im PSMA-PET-CT	Dichotom				
	> 1 vs ≤ 1	16 vs 11	4.0	1.5 – 10.4	< 0.01
	> 2 vs ≤ 2	12 vs 15	3.2	1.3 – 8.0	0.01
	> 3 vs ≤ 3	5 vs 22	1.5	0.5 – 4.0	0.4
Positive Lymphknoten pro Patient in der Histopathologie	Kontinuierlich	27	1.0	0.9 – 1.1	0.5
Positive Lymphknoten nach Anzahl in der Histopathologie	Dichotom				
	> 1 vs ≤ 1	19 vs 8	1.5	0.6 – 3.4	0.4
	> 2 vs ≤ 2	16 vs 11	1.7	0.7 – 4.0	0.2
	> 3 vs ≤ 3	12 vs 15	1.3	0.6 – 2.8	0.6
Adjuvante Strahlentherapie	Dichotom (Ja vs nein)	1 vs 26	0.2	0.0 – 1.9	0.2

Bei Patienten mit ≤ 2 positiven Lymphknoten waren sowohl das bRFS [6 Monate (95% KI 4-8) vs 3 Monate (95% KI NA), $p < 0.001$; Abbildung 3], Therapiefreie Überleben [7 Monate (95% KI 5-9) vs 4 Monate (95% KI 3-5), $p < 0.007$; Abbildung 4] und das Metastasenfreie Überleben [8 Monate (95% KI: 6-10) vs 3 Monate (95% KI 3-4), $p < 0,0003$; Abbildung 5) signifikant länger.

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für das bRFS nach radikaler Prostatektomie nach Lymphknotenstatus anhand des präoperativen PSMA-PET-CT [dichotome Verteilung >2 vs ≤ 2]. Log rank Test: $p = 0,001$. PET1 = positive Lymphknotenmetastasen anhand des PSMA-PET-CT.

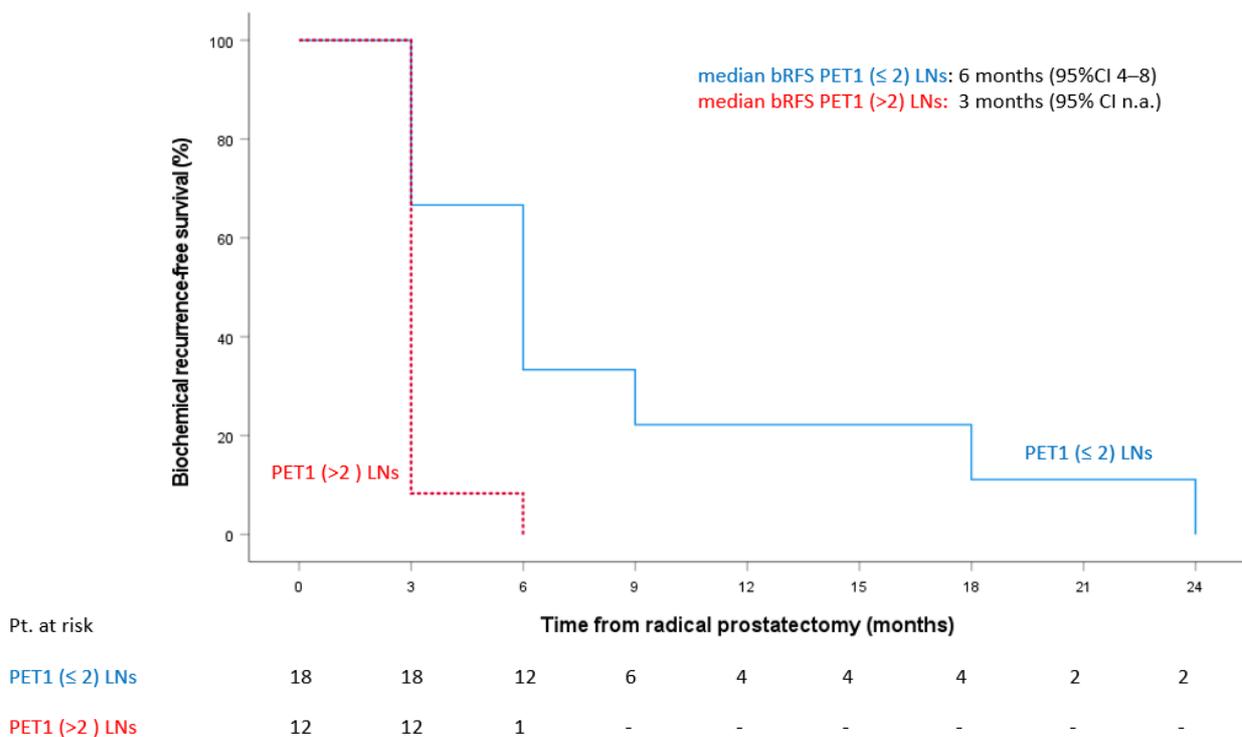
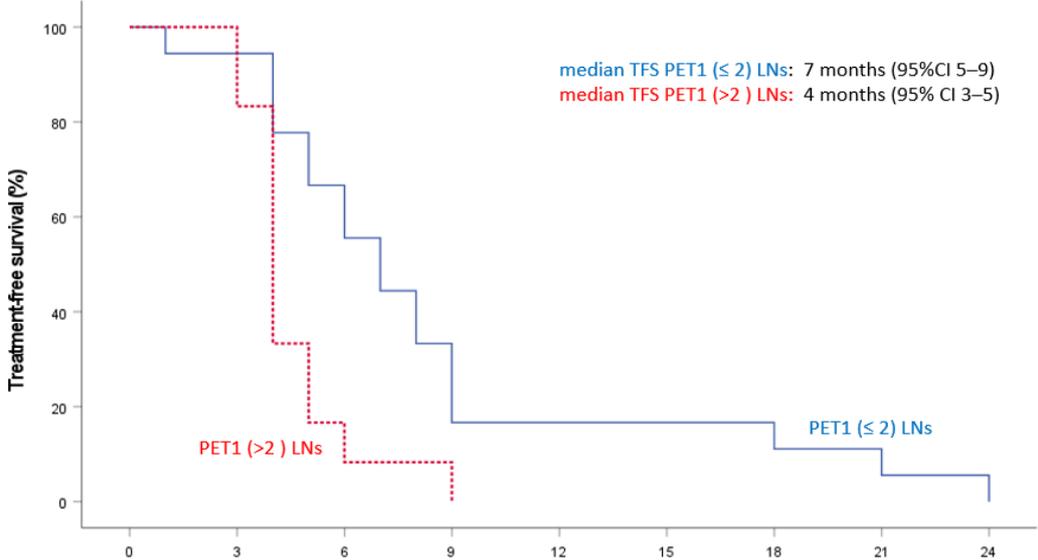
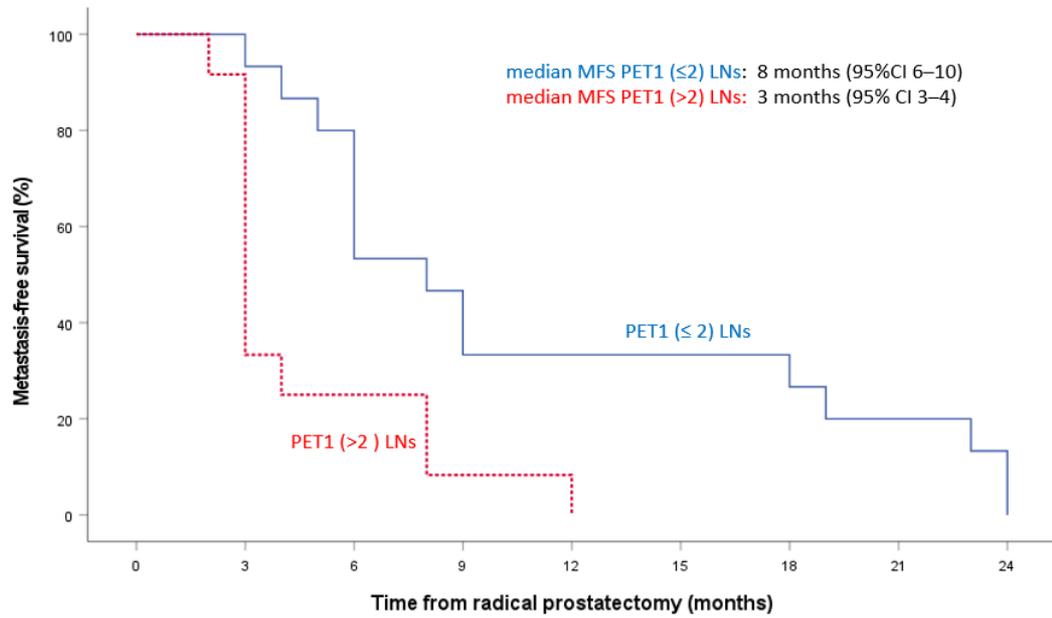


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das TFS nach radikaler Prostatektomie nach Lymphknotenstatus anhand des präoperativen PSMA-PET-CT [dichotome Verteilung >2 vs ≤2] [dichotome Verteilung >2 vs ≤2]. Log rank Test: p=0,007. PET1 = positive Lymphknotenmetastasen an Hand des PSMA-PET-CT.



Pt. at risk	Time from radical prostatectomy (months)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
PET1 (≤ 2) LNs	18	17	12	6	3	3	3	2	1	
PET1 (> 2) LNs	12	12	2	1	-	-	-	-	-	

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das MFS nach radikaler Prostatektomie nach Lymphknotenstatus anhand des präoperativen PSMA-PET-CT [dichotome Verteilung >2 vs ≤2] [dichotome Verteilung >2 vs ≤2]. Log rank Test: p=0,003. PET1 = positive Lymphknotenmetastasen an Hand des PSMA-PET-CT.



Pt. at risk

PET1 (≤2) LNs

PET1 (>2) LNs

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
PET1 (≤2) LNs	15	15	12	7	5	5	5	3	2
PET1 (>2) LNs	12	11	3	1	1	-	-	-	-

4 Diskussion

4.1 Metastasenresektion mittels PSMA-Radioguided Surgery

Der Lymphabfluss der Prostata kann zwischen Patienten erheblich variieren. Dadurch kann es vorkommen, dass bei Patienten mit Prostatakarzinom die Lymphknotenmetastasen außerhalb des klassischen pelvinen Lymphadenektomiefeldes liegen (Meijer *et al.*, 2013). Zum aktuellen Zeitpunkt ist die pelvine Lymphadenektomie der Goldstandard beim operativen Vorgehen bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des intermediären oder hohen Risikoprofils (Mottet *et al.*, 2022). Das führt dazu, dass insbesondere kleinere Lymphknotenmetastasen, welche makroskopisch nicht auffällig sind, bei einem operativen Vorgehen übersehen werden können, insbesondere wenn diese nicht im erweiterten pelvinen Lymphadenektomiefeld liegen (Heidenreich, Ohlmann and Polyakov, 2007). In dieser retrospektiven Datenanalyse hatte ein Viertel der Patienten den Nachweis einer Lymphknotenmetastase außerhalb des erweiterten pelvinen Lymphadenektomiefeldes im präoperativen PSMA-PET-CT. Insbesondere kleine, anatomisch schwer zugängliche Lymphknoten können jedoch nicht sicher reseziert werden, weswegen die PSMA-Radioguided surgery einen essentiellen Teil in der Identifizierung von kleinen Lymphknotenmetastasen darstellt, sodass eine komplette onkologische Resektion vor allem bei untypischem Metastasierungsmuster gewährleistet werden kann.

Diese Hypothese wird durch die Erfahrung mit der PSMA-Radioguided Surgery im Rahmen des Lymphknotenrezidivs nach erfolgter Lokaltherapie des Prostatakarzinoms untermauert. In einer retrospektiven Studie von insgesamt 364 Patienten die eine PSMA-Radioguided Surgery für ein Lymphknotenrezidiv nach Lokaltherapie der Prostata erhielten, hatten 343 Patienten (94,2%) den Nachweis von

Prostatakarzinomzellen im endgültigen histopathologischen Präparat. Durch die PSMA-Radioguided Surgery konnten bei dieser Studie in 165 Fällen (45%) eine komplette PSA-Remission erreicht werden (Knipper *et al.*, 2023). Im Vergleich hierzu, berichtet Bravi *et al.* in einer multizentrischen retrospektiven Analyse von 189 Patienten, dass bei 21% der Patienten bei Salvage-Lymphadenektomie ohne PSMA-Radioguided Surgery kein Nachweis von Prostatakarzinomzellen im histopathologischen Präparat gelang. Nur 37% der Patienten hatten nach erfolgter Salvage-Lymphadenektomie einen PSA-Wert von $<0,2\text{ng/ml}$ (Bravi *et al.*, 2020).

In zwei Arbeiten wurde bereits die Durchführbarkeit der PSMA-Radioguided Surgery im Rahmen der roboterassistierten radikalen Prostatektomie untersucht. Eine prospektive australische Studie von 12 Patienten untersuchte die PSMA-Radioguided Surgery im Rahmen der roboterassistierten Prostatektomie. Sieben Patienten hatten an insgesamt 11 verschiedenen Lokalisationen Lymphknotenmetastasen im präoperativen PSMA-PET-CT. Intraoperativ konnten alle 11 Regionen mit der Gamma-Sonde identifiziert werden, wobei in dem histopathologischen Präparat von drei Regionen histopathologisch kein Karzinomnachweis gelang. Zusätzlich wurden mit Hilfe der Gamma-Sonde 32 auffällige Regionen identifiziert, bei der 16 Regionen den histopathologischen Nachweis von Prostatakarzinomzellen hatte. Somit wurde für die intraoperative Detektion von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 76% (95% KI: 53-92%) und eine Spezifität von 69% (95% KI: 55-81%) errechnet (Gondoputro *et al.*, 2022).. Eine weitere prospektive Phase II-Studie von Gandaglia *et al.* untersuchte die Durchführbarkeit der PSMA-Radioguided Surgery während der roboterassistierten Prostatektomie. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Durchführbarkeit der PSMA-Radioguided Surgery. Sekundäre Endpunkte waren die Genauigkeit der Detektion der Lymphknotenmetastasen durch die PSMA-Radioguided Surgery. Im Rahmen einer Interimsanalyse wurden die Daten von 12 Patienten ausgewertet,

welche eine roboterassistierte PSMA-Radioguided Surgery erhielten, wobei hier nur zwei Patienten den Nachweis von Lymphknotenmetastasen im präoperativen PSMA-PET-CT hatten. Es gab keine intraoperativen Komplikationen und postoperativ wird von einer Grad II Komplikation berichtet. In der histopathologischen Untersuchung hatten neben den zwei Patienten mit positivem PSMA-PET-CT zwei weitere Patienten den Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Durch die PSMA-Radioguided Surgery konnten in dieser Studie 11 von 14 Lymphknotenmetastasen (79%) identifiziert werden. Vier Mikrometastasen ≤ 3 mm welche im präoperativen PSMA-PET-CT unauffällig waren, wurden intraoperativ nicht identifiziert. Hierdurch errechnet sich eine Sensitivität von 63% und Spezifität von 99% für die PSMA-Radioguided Surgery (Gandaglia *et al.*, 2022). Insgesamt zeigen diese Arbeiten, dass durch die PSMA-Radioguided Surgery PSMA-positive Lymphknotenmetastasen auch im Rahmen der radikalen Prostatektomie korrekt identifiziert werden können.

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte mit der PSMA-Radioguided surgery in 33 Patienten (94%) die Resektion von PSMA-positiven Lymphknoten erreicht werden. Insgesamt wurden 70 von 78 präoperativ beschriebenen Lymphknotenmetastasen (90%) histologisch gesichert reseziert. Bei sechs Patienten konnten Lymphknoten, die im präoperativen PSMA-PET-CT als positiv gewertet wurden, intraoperativ nicht identifiziert werden. Auf Grund der renalen Ausscheidung des Radioliganden ^{99m}Technetium PSMA-I&S, kommt es intraoperativ zu einer Anreicherung des Radioliganden in der Blase. Dieser Umstand führt zu einer starken Zunahme des Hintergrundrauschens bei der Präparation in der Nähe der Harnblase, was die Möglichkeit der Identifizierung von paravesikalen Lymphknoten erheblich einschränkt. Dies war bei Patient #4 der Fall, der keine Lymphknotenmetastasen im endgültigen Präparat hatte. Postoperativ wurde bei diesem Patienten auf Grund einer PSA-Persistenz ein PSMA-PET-CT durchgeführt, welches die singuläre

Lymphknotenmetastase an derselben Lokalisation zeigte. Bei weiteren vier Patienten konnte die PSMA-Radioguided surgery nicht alle Lymphknotenmetastasen identifizieren. Diese vier Patienten hatten jedoch eine unauffällige postoperative Nachsorge, weswegen man in diesen Fällen von einem falsch positiven Befund im präoperativen PSMA-PET-CT ausgehen kann. Bei Patient #26 konnte nur eine von zwei Lymphknotenmetastasen reseziert werden. Die eingeleitete Therapie bei biochemischem Rezidiv, ohne erneute PSMA-PET-CT Bildgebung, lässt keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen Umstand der zweiten Lymphknotenmetastase zu.

4.2 Das PSMA-PET-CT im Primärstaging

Im Primärstaging steht mit dem PSMA-PET-CT verglichen zur konventionellen Ausbreitungsdiagnostik mittels CT und Skelettszintigraphie eine sensitivere Untersuchungsmodalität zur Verfügung. Für die Sensitivität im Primärstaging liegen divergierende Zahlen vor. Die prospektiv randomisierte proPSMA-Studie zeigte die beste Sensitivität von 85% (95% KI 74-96%) bei einer Spezifität von 98% (95% KI: 95-100%) für das ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT (Hofman *et al.*, 2020). Als Referenzstandard zur Bildgebung standen harte und weiche Kriterien zur Verfügung. Bei den harten Kriterien musste nur eines erfüllt werden. Hier zählt die histopathologische Sicherung der auffälligen Befunde oder eine Mehrsklerosierung in der Verlaufsbildgebung als hartes Kriterium. Aber auch mit Hilfe von weichen Kriterien, von denen mindestens drei erfüllt werden mussten, konnte eine vermutete Metastase bestätigt werden. Zu den weichen Kriterien zählten unter anderem ein Oligometastasierungsmuster in der zweiten Bildgebung oder auch das Persistieren der Läsion in einer Kontroll-Bildgebung. Die histopathologische Sicherung wurde nur in 66% der Patienten mittels radikaler Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie durchgeführt und insgesamt wurden nur 23% der Metastasen mit Hilfe der harten Kriterien detektiert (Hofman *et al.*, 2020).

In den prospektiven Studien von Pienta et al und von Hope et al wurde die diagnostische Genauigkeit des ^{18}F -DCFPyL-PSMA-PET-CT bzw. des ^{68}Ga -PSMA-PET-CT mit Hilfe der Histopathologie als Referenzstandard evaluiert. Hier ergibt sich für das PSMA-PET-CT eine Sensitivität von 40-40,3% und Spezifität von 95%-97,9%. Durch die Referenz mit der Histopathologie und den ähnlichen Studienergebnissen, kann man vermuten, dass vor allem in der proPSMA-Studie die Sensitivität des PSMA-PET-CT überschätzt ist (Hofman *et al.*, 2020; Hope *et al.*, 2021; Pienta *et al.*, 2021). Zusammenfassend ist die Sensitivität und Spezifität des PSMA-PET-CTs besser als für das konventionelle Staging mittels CT und Knochenszintigraphie, was dazu führt, dass bei Patienten vermehrt eine Metastasierung diagnostiziert wurde. Zusätzlich zeigte eine Studie von 230 Patienten bereits die Möglichkeit der Risikostratifizierung für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie anhand des PSMA-PET-CT. In dieser Studie wurde das bRFS und TFS von Patienten mit einem Prostatakarzinom des intermediären oder hohen Risikoprofils ausgewertet. Das kürzeste bRFS und TFS hatten Patienten mit dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen im PSMA-PET-CT und im histopathologischen Ergebnis, gefolgt von Patienten, welche nur in der histopathologischen Aufarbeitung den Nachweis einer Lymphknotenmetastase hatten, nicht jedoch im PSMA-PET-CT. Das beste Überleben hatten Patienten, welche weder im PSMA-PET-CT noch im histopathologischen Präparat Lymphknotenmetastasen hatten (Medianes bRFS 1,7 vs 7,5 vs >36 Monate; Medianes TFS 2,6 vs 8,6 vs >36 Monate) (Amiel *et al.*, 2021).

In der Diagnostik des Rezidivs wird das PSMA-PET-CT bereits seit längerem angewendet. Bei der Diagnostik des Rezidivs stellt das PSMA-PET-CT eine genauere bildgebende Methode als das Cholin-PET-CT oder das konventionelle CT dar. Die Sensitivität ist von der Höhe des PSA-Wertes und somit auch der Tumorlast des Patienten abhängig, sodass nur in 42% der Fälle mit einem PSA-Wert <0,2ng/ml sich

ein morphologisches Korrelat im PSMA-PET-CT findet. Dieser Wert steigt mit zunehmendem PSA-Wert auf 58% (PSA 0,2 – 0,99 ng/ml), 76% (PSA 1,00-1,99ng/ml) bzw. 95% (PSA >2,0 ng/ml) (Perera *et al.*, 2016). Da sich die weiteren Therapiemöglichkeiten durch die Art und die Lokalisation und Ausdehnung des Rezidivs erheblich unterscheiden, ist ein frühzeitiges PSMA-PET-CT nach radikaler Prostatektomie ab einem PSA-Wert von >0,2ng/ml empfohlen (Mottet *et al.*, 2022)

4.3 Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Für die Behandlung des primär oligometastasierten Prostatakarzinom liegen nur begrenzt Studien zur Verfügung. In der Literatur sind verschiedene Therapiekonzepte beschrieben und evaluiert worden.

Eine alleinige ADT für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist einer Kombinationstherapie aus ADT und Lokalthherapie unterlegen. Ein systematischer Review, welcher fünf retrospektive Studien inkludiert zeigt einen Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie aus ADT und Lokalthherapie (HR 0,31, 95% KI 0,13–0,74) (Ventimiglia *et al.*, 2019). Jedoch wird in nur einer der inkludierten Studien die Kombination aus ADT und radikaler Prostatektomie untersucht. Seisen *et al* analysierten das Überleben von insgesamt 2967 Patienten, hiervon erhielten 980 Patienten (33%) eine einfache ADT und 751 Patienten (25%) eine ADT und radikale Prostatektomie sowie 1236 Patienten (42%) eine ADT und Strahlentherapie. Insgesamt ergab die Kombination aus Lokalthherapie und ADT einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen ADT (HR: 0,31; 95% KI: 0,13–0,74). Die Subgruppenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied im OS zwischen einer Kombination aus radikaler Prostatektomie und ADT gegenüber der einfachen ADT (HR = 0,54, 95% KI: 0,19–1,52). Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied im OS zwischen der Strahlentherapie und radikalen Prostatektomie gefunden werden (Seisen *et al.*, 2018). Es muss jedoch kritisch diskutiert werden, dass die

Patientencharakteristika wie Alter und Komorbiditäten, in den Subgruppen sich signifikant unterschieden, weswegen die Ergebnisse nur eingeschränkt anwendbar sind.

Auf der anderen Seite ist die Studienlage eindeutig, dass Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils bzw. des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms von einer begleitenden ADT zur Strahlentherapie profitieren (Mottet *et al.*, 2022). Die Daten der STAMPEDE-Studie legen nahe, dass zumindest eine Subgruppe der Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils von einer erweiterten ADT profitieren können. In dieser Studie wurden Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils mit lymphogener Metastasierung oder hohem PSA-Wert (>40ng/ml) bzw. Gleason Score (≥ 8) eingeschlossen. Die Patienten erhielten begleitend zur Strahlentherapie entweder eine erweiterte ADT mit Abirateron oder mit Abirateron und Enzalutamid für 2 Jahre. Der Kontrollarm erhielt neben der Strahlentherapie eine einfache ADT. Die erweiterte Hormontherapie führte zu einem verbesserten MFS (HR: 0,54; 95% KI: 0,43–0,68) (Attard *et al.*, 2022). Einen Unterschied zwischen der Vierfach-Therapie bestehend aus Enzalutamid, Abirateron, ADT und Strahlentherapie gegenüber der Therapie bestehend aus Abirateron, ADT und Strahlentherapie ergab sich in Hinblick auf das MFS in dieser Studie nicht (HR 1,02; 95 %KI: 0,70-1,50).

Eine Metaanalyse aus 13 Studien mit insgesamt 2778 Patienten zeigte, dass eine neoadjuvante ADT vor radikaler Prostatektomie die Rate an R1-Resektionen senkt und zu einem pathologischen Ansprechen führt. Das pathologische Ansprechen ist jedoch nicht mit einem besseren bRFS (OR 1,19; 95% KI: 0,93-1,51), MFS (OR 0,73; 95% KI: 0,45-1,19) oder OS assoziiert (OR 0,72; 95% KI: 0,43-1,21) (Katayama *et al.*, 2022). Im Gegensatz hierzu ergibt eine retrospektive Studie mit 371 Patienten, die eine erweiterte Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid für 6 Monate vor radikaler

Prostatektomie erhielten, ein signifikanten Vorteil in Bezug auf das bRFS (HR: 0,25 [95% KI 0,18–0,37]) und MFS (HR: 0,26 [95% KI 0,15–0,46]) (Ravi *et al.*, 2022). Auf diesen Daten beruht auch das Studienkonzept der prospektiven randomisiert-kontrollierten PROTEUS-Studie, welche eine erweiterte Hormontherapie mit Apalutamid 6 Monate vor und 6 Monate nach radikaler Prostatektomie kombiniert mit einer einfachen ADT im selben Zeitraum vergleicht. Primäre Studienendpunkte sind die pathologische Ansprechrate und das MFS. Ein neues Konzept verfolgt die Phase I/II-Studie LuTectomy. In dieser Studie erhielten 20 Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils oder einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom für 1-2 Zyklen den PSMA-Liganden ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die absorbierte Strahlendosis in Lymphknoten und Prostata. Sekundäre Endpunkte waren das Nebenwirkungsprofil, PSA-Verlauf und das pathologische Ansprechen. Mit einer medianen Strahlendosis von 19,6 Gray (IQR 11,3-48,4) für die Prostata und 37,9 Gray (IQR 33,1-50,1) für die Lymphknoten zeigte sich eine hohe, aber insgesamt sehr variable Strahlendosis an den Zielorganen. Es wurden keine Grad 3-4 Nebenwirkungen durch die Applikation von ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 oder Grad 3-5 Komplikationen durch die Operation berichtet. Erste veröffentlichte Nachsorge-Daten zeigten ein bRFS von 80% bei einem medianen Follow-up von 13,2 Monaten (Eapen, 2023).

4.4 Adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie

Patienten mit Samenblaseninfiltration, hohem Gleason-Score, pN1-Befund oder R1-Resektion haben ein erhöhtes Risiko für eine biochemisches Rezidiv oder Metastasierung nach radikaler Prostatektomie und kommen somit für eine adjuvante Therapie mittels Strahlentherapie oder ADT in Betracht (Mottet *et al.*, 2022).

Hier muss erwähnt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie verglichen zu einer verzögerten Salvage-Strahlentherapie in einer Metaanalyse aus drei randomisiert-

kontrollierten Studien (RADICALS-RT, GETUG-AFU, RAVES) mit insgesamt 2153 Patienten keinen Unterschied in Hinblick auf das bRFS, MFS und OS zeigte (Vale *et al.*, 2020). Somit ist eine frühzeitige Salvage-Strahlentherapie verglichen zu einer adjuvanten Therapie als gleichwertig anzusehen und mögliche Nebenwirkungen einer Strahlentherapie können somit verzögert werden.

Messing *et al* untersuchte in einer prospektiven Studie von 98 Patienten den Unterschied einer adjuvanten ADT zu einer verzögerten ADT bei Nachweis eines Progresses. Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, welche nach radikaler Prostatektomie den Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen im histopathologischen Präparat hatten. Die Ergebnisse erbrachten einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für Patienten mit einer adjuvanten ADT (Messing *et al.*, 2006). Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden von 1988 – 1993 behandelt. Somit liegt der Behandlungszeitraum vor der Einführung des PSA-Wertes sowie hochsensitiverer Bildgebung. Dadurch sind die Ergebnisse dieser Studie nur noch eingeschränkt anwendbar, da durch die Bestimmung des PSA-Wertes und der Einführung des PSMA-PET-CTs Rezidive früher erkannt und entsprechend therapiert werden können.

4.5 Überlebensdaten im aktuellen Patientenkollektiv

In der aktuellen retrospektiven Datenanalyse wird das onkologische Ergebnis an Hand des bRFS, TFS, MFS bei Patienten nach radikaler Prostatektomie in Kombination mit der PSMA-Radioguided surgery im Rahmen der Lymphadenektomie analysiert. Das mediane bRFS betrug 3 Monate (95% KI: NA), das mediane TFS 5 Monate (95% KI: 4-7) und das mediane MFS 6 Monate (95% KI 5-7). Vor allem Patienten mit ≤ 2 Lymphknotenmetastasen im präoperativen PSMA-PET-CT hatten ein längeres bRFS, TFS und MFS ohne eine adjuvante Therapie erhalten zu haben. Somit kann man vor allem im Zusammenhang mit den Daten von Amiel *et al* und dieser retrospektiven

Datenanalyse das Potential des PSMA-PET-CT als Stratifizierung und Therapieentscheidung bei Patienten mit lymphogener Metastasierung im Rahmen des Prostatakarzinoms erkennen (Amiel *et al.*, 2021). Trotzdem muss erwähnt werden, dass vor allem randomisiert-kontrollierte Studien notwendig sind, um die bisher retrospektiven Daten zu einem PSMA-PET-CT gesteuertem Vorgehen bei der Therapie des lymphogen metastasiertem Prostatakarzinoms zu bestätigen.

Dass eine niedrige Tumorlast bei Patienten mit lymphogener Metastasierung zu einem besseren onkologischen Outcome führt, ist in der Literatur bereits gut beschrieben. In einer retrospektiven Datenanalyse von Touijer *et al.* wurde das onkologische Outcome von 369 Patienten, welche eine radikale Prostatektomie mit dem histopathologischen Nachweis einer lymphogenen Metastasierung im Rahmen der Lymphadenektomie und keine adjuvante Therapie erhielten (Touijer *et al.*, 2014), analysiert. Die Autoren beschreiben, dass Patienten mit mehr als 2 Lymphknotenmetastasen ein signifikant höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv hatten. Auch Schumacher *et al.* publizierten ähnliche Ergebnisse. In einer retrospektiven Analyse von 122 Patienten hatten Patienten mit weniger als drei Lymphknotenmetastasen ein verbessertes krankheitsspezifisches Überleben nach zehn Jahren (79% vs. 33%) (Schumacher *et al.*, 2008). Briganti *et al.* beschreiben mit den 2009 publizierten Daten, welche 703 Patienten umfasste, das größte Patientenkollektiv (Briganti *et al.*, 2009). Die Patienten erhielten hier jedoch eine adjuvante Therapie nach erfolgter radikaler Prostatektomie mit erweiterter pelviner Lymphadenektomie. Trotzdem zeigte sich auch hier der Cut-off von ≤ 2 Lymphknotenmetastasen im histopathologischen Endergebnis, was mit einem verbesserten krankheitsspezifischen Überleben assoziiert ist. Zusammenfassend bestätigen die bisher publizierten Daten die Hypothese, dass eine niedrige Tumorlast im Sinne von ≤ 2 Lymphknotenmetastasen zu einem verbessertem onkologischen Outcome führen kann. Der Vorteil der PSMA-Radioguided surgery

besteht vor allem darin, dass die komplette Resektion aller Lymphknotenmetastasen erreicht wird, selbst wenn diese an anatomisch ungewöhnlichen Regionen liegt.

5 Zusammenfassung

Mit der PSMA-Radioguided Surgery steht eine Therapieoption zur Verfügung mit der intraoperativ zuverlässig Lymphknotenmetastasen identifiziert und reseziert werden können. Dies war mit 70 von 78 (90%) der präoperativ beschriebenen Lymphknotenmetastasen im aktuell vorliegenden Patientenkollektiv der Fall. Vor allem paravesikale Lymphknoten können jedoch durch die PSMA-Radioguided Surgery auf Grund von Hintergrundgeräuschen nicht immer identifiziert werden.

Mit der Publikation der hier vorliegenden Daten, wird zum ersten Mal das onkologische Resultat nach radikaler Prostatektomie kombiniert mit der PSMA-Radioguided surgery berichtet. Das mediane bRFS betrug 3 Monate (95% KI: NA), das mediane TFS 5 Monate (95% KI: 4-7) und das mediane MFS 6 Monate (95% KI 5-7). Diese Zahlen legen nahe, dass zusätzlich zur vollständigen Resektion ein multimodales Konzept für die optimale Behandlung notwendig sein könnte.

Die Limitationen dieser Studie umfassen vor allem das kleine Patientenkollektiv sowie auch die retrospektive Datenanalyse.

Die PSMA-Radioguided surgery ist nach wie vor eine experimentelle Therapieoption, jedoch zeigt sich durch die vorliegenden Daten der potentielle Nutzen der PSMA-Radioguided Surgery bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Rahmen des PSMA-PET-CT. Weitere prospektive Studien sind jedoch notwendig um die Daten aus der aktuellen Analyse zu bestätigen.

6 Referenzen

Amiel, T. *et al.* (2021) 'Regional Lymph Node Metastasis on Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Correlates with Decreased Biochemical Recurrence-Free and Therapy-Free Survival after Radical Prostatectomy: A Retrospective Single-Center Single-Arm Observational Study', *The Journal of urology*, 205(6), pp. 1663–1670. Available at: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001596>.

Attard, G. *et al.* (2022) 'Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol', *www.thelancet.com*, 399, p. 447. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5).

Bell, K.J.L. *et al.* (2015) 'Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies', *International journal of cancer*, 137(7), pp. 1749–1757. Available at: <https://doi.org/10.1002/IJC.29538>.

Bravi, C.A. *et al.* (2020) 'Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought', *European urology*, 78(5), pp. 661–669. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2020.06.043>.

Brierley J.D. *et al.* (2017) 'TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition due December 2016', *Union for International Cancer Control*, pp. 1–272. Available at: <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579> (Accessed: 28 November 2022).

Briganti, A. *et al.* (2009) 'Two Positive Nodes Represent a Significant Cut-off Value for Cancer Specific Survival in Patients with Node Positive Prostate Cancer. A New

Proposal Based on a Two-Institution Experience on 703 Consecutive N+ Patients Treated with Radical Prostatectomy, Extended Pelvic Lymph Node Dissection and Adjuvant Therapy', *European Urology*, 55(2), pp. 261–270. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2008.09.043>.

Briganti, A. *et al.* (2012) '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', *European urology*, 61(3), pp. 480–487. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2011.10.044>.

DeMarzo, A.M. *et al.* (2003) 'Pathological and molecular aspects of prostate cancer', *Lancet (London, England)*, 361(9361), pp. 955–964. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12779-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12779-1).

Drost, F.H. *et al.* (2019) 'Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(4). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.PUB2>.

Eapen, R.S. (2023) 'EAU 2023: LuTectomy: A Prospective Study of Dosimetry, Safety and Potential Benefit of Upfront 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy Prior to Radical Prostatectomy in Men with High-Risk Localized Prostate Cancer', in. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-annual-congress-2023/eau-2023-prostate-cancer/143074-eau-2023-lutectomy-a-prospective-study-of-dosimetry-safety-and-potential-benefit-of-upfront-177lu-psma-617-radioligand-therapy-prior-to-radical-prostatectomy-in-men-with-high-risk-localized-prostate-cancer.html>
(Accessed: 23 March 2023).

Epstein, J.I. *et al.* (2016) 'The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System', *The American journal*

of *surgical pathology*, 40(2), pp. 244–252. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>.

Falagario, U.G. *et al.* (2020) 'Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators', *European urology oncology*, 3(5), pp. 700–704. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EUO.2019.08.015>.

Fossati, N. *et al.* (2017) 'The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review', *European urology*, 72(1), pp. 84–109. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2016.12.003>.

Gandaglia, G. *et al.* (2022) 'Prostate-specific membrane antigen Radioguided Surgery to Detect Nodal Metastases in Primary Prostate Cancer Patients Undergoing Robot-assisted Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection: Results of a Planned Interim Analysis of a Prospective Phase 2 Study', *European Urology*, 82(4), pp. 411–418. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2022.06.002>.

Gondoputro, W. *et al.* (2022) 'Robot-Assisted Prostate-Specific Membrane Antigen–Radioguided Surgery in Primary Diagnosed Prostate Cancer', *Journal of Nuclear Medicine*, 63(11), pp. 1659–1664. Available at: <https://doi.org/10.2967/JNUMED.121.263743>.

Haglund, E. *et al.* (2015) 'Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial', *European urology*, 68(2), pp. 216–225. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2015.02.029>.

Heidenreich, A., Ohlmann, C.H. and Polyakov, S. (2007) 'Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy', *European Urology*, 52(1), pp. 29–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2007.04.020>.

Hofman, M.S. *et al.* (2020) 'Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study', *The Lancet*, 395(10231), pp. 1208–1216. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).

Hope, T.A. *et al.* (2021) 'Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial', *JAMA Oncology*, 7(11), p. 1635. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2021.3771>.

Huang, E. *et al.* (2003) 'Prostate adenocarcinoma presenting with inguinal lymphadenopathy', *Urology*, 61(2), p. 463. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02269-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02269-0).

Ilic, D. *et al.* (2017) 'Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer', *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009625.PUB2>.

Katayama, S. *et al.* (2022) 'Comparison of short-term and long-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis', *Scandinavian journal of urology*, 56(2), pp. 85–93. Available at: <https://doi.org/10.1080/21681805.2022.2034941>.

Knipper, S. *et al.* (2023) 'Cohort Study of Oligorecurrent Prostate Cancer Patients: Oncological Outcomes of Patients Treated with Salvage Lymph Node Dissection via Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery', *European Urology*, 83(1), pp. 62–69. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2022.05.031>.

Van Leenders, G.J.L.H. *et al.* (2020) 'The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma', *The*

American journal of surgical pathology, 44(8), pp. E87–E99. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001497>.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL (no date). Available at: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Accessed: 25 April 2023).

Liu, W. *et al.* (2021) 'Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis', *Asian journal of andrology*, 23(4), pp. 429–436. Available at: https://doi.org/10.4103/AJA.AJA_96_20.

Maurer, T. *et al.* (2016) 'Current use of PSMA–PET in prostate cancer management', *Nature Reviews Urology* 2016 13:4, 13(4), pp. 226–235. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.26>.

Meijer, H.J.M. *et al.* (2013) 'Geographical distribution of lymph node metastases on MR lymphography in prostate cancer patients', *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 106(1), pp. 59–63. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2012.10.021>.

Messing, E.M. *et al.* (2006) 'Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy', *The Lancet. Oncology*, 7(6), pp. 472–479. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70700-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70700-8).

Moris, L. *et al.* (2020) 'Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review', *European urology*, 77(5), pp. 614–627. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2020.01.033>.

Mottet, N. *et al.* (2022) *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022*. 2022nd edn. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office.

Available at: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf.

Perera, M. *et al.* (2016) 'Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis', *European Urology*, 70(6), pp. 926–937. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2016.06.021>.

Pienta, K.J. *et al.* (2021) 'A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY)', *The Journal of urology*, 206(1), p. 52. Available at: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001698>.

Ravi, P. *et al.* (2022) 'Neoadjuvant Novel Hormonal Therapy Followed by Prostatectomy versus Up-Front Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Comparative Analysis', *The Journal of urology*, 208(4), pp. 838–845. Available at: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002803>.

Robu, S. *et al.* (2017) 'Preclinical Evaluation and First Patient Application of 99mTc-PSMA-I&S for SPECT Imaging and Radioguided Surgery in Prostate Cancer', *Journal of Nuclear Medicine*, 58(2), pp. 235–242. Available at: <https://doi.org/10.2967/JNUMED.116.178939>.

Schumacher, M.C. *et al.* (2008) 'Good Outcome for Patients with Few Lymph Node Metastases After Radical Retropubic Prostatectomy', *European Urology*, 54(2), pp. 344–352. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2008.05.023>.

Seisen, T. *et al.* (2018) 'Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis', *European Urology*, 73(3), pp. 452–461. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.011>.

Shen, G. *et al.* (2014) 'Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a

meta-analysis', *Skeletal Radiology* 2014 43:11, 43(11), pp. 1503–1513. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00256-014-1903-9>.

Steuber, T. *et al.* (2019) 'Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study', *European urology focus*, 5(6), pp. 1007–1013. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EUF.2018.02.015>.

Touijer, K.A. *et al.* (2014) 'Long-term Outcomes of Patients with Lymph Node Metastasis Treated with Radical Prostatectomy Without Adjuvant Androgen-deprivation Therapy', *European Urology*, 65(1), pp. 20–25. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2013.03.053>.

Toussi, A. *et al.* (2016) 'Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy—What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression?', *The Journal of Urology*, 195(6), pp. 1754–1759. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JURO.2015.12.075>.

Vale, C.L. *et al.* (2020) 'Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data', *Lancet (London, England)*, 396(10260), pp. 1422–1431. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8).

Ventimiglia, E. *et al.* (2019) 'A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer', *European Urology Oncology*. Elsevier B.V., pp. 294–301. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.02.001>.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
AMG	Arzneimittelgesetz
bRFS	Biochemisch Rezidivfreies Überleben
CT	Computertomografie
EAU	European Association of Urologists
HDR	High-Dose-Brachytherapie
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose-Brachytherapie
LNМ	Lymphknotenmetastasen
MFS	Metastasenfreies Überleben
MRT	Magnetresonanztomografie
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
TFS	Therapiefreies Überleben
TUM	Technische Universität München
UICC	Union for International Cancer Control

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifizierung des Prostatakarzinoms nach UICC(Brierley J.D. et al., 2017)	2
Tabelle 2: D'Amico Risikoklassifikation adaptiert durch die EAU	3
Tabelle 3: Patientencharakteristika und Histopathologische Ergebnisse	15
Tabelle 4: Aufschlüsselung des Lymphknotenstatus pro Patient	19
Tabelle 5: Ergebnisse der univariablen Cox Regression für das bRFS mit der Anzahl der Lymphknoten in der Histopathologie und präoperativen PSMA-PET-CT als Risikofaktoren	23
Tabelle 6: Ergebnisse der univariablen Cox Regression für das TFS mit der Anzahl der Lymphknoten in der Histopathologie und präoperativen PSMA-PET-CT als Risikofaktoren	24
Tabelle 7: Ergebnisse der univariablen Cox Regression für das MFS mit der Anzahl der Lymphknoten in der Histopathologie und präoperativen PSMA-PET-CT als Risikofaktoren	25

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beschreibung des Lymphadenektomiefeldes sowie Verteilung der Lymphknotenmetastasen im PSMA-PET-CT	18
Abbildung 2: Beispiel eines 65 jährigen Patienten mit einer im PSMA-PET-CT positiven Lymphknotenmetastase im Bereich der V. iliaca interna rechts (SUVmax 48, Größe 6mm). Der Lymphknoten konnte intraoperativ erfolgreich mittels PSMA-Radioguided Surgery identifiziert und reseziert werden. Die Lymphknotenmetastase war die einzig positive Lymphknotenmetastase in der endgültigen Histopathologie. Der postoperative PSA-Wert lag bei <0,07ng/ml.	21
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für das bRFS nach radikaler Prostatektomie nach Lymphknotenstatus anhand des präoperativen PSMA-PET-CT [dichotome Verteilung >2 vs ≤2]. Log rank Test: p=0,001. PET1 = positive Lymphknotenmetastasen anhand des PSMA-PET-CT.	26
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das TFS nach radikaler Prostatektomie nach Lymphknotenstatus anhand des präoperativen PSMA-PET-CT [dichotome Verteilung >2 vs ≤2] [dichotome Verteilung >2 vs ≤2]. Log rank Test: p=0,007. PET1 = positive Lymphknotenmetastasen an Hand des PSMA-PET-CT.....	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das MFS nach radikaler Prostatektomie nach Lymphknotenstatus anhand des präoperativen PSMA-PET-CT [dichotome Verteilung >2 vs ≤2] [dichotome Verteilung >2 vs ≤2]. Log rank Test: p=0,003. PET1 = positive Lymphknotenmetastasen an Hand des PSMA-PET-CT.....	28

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Matthias Heck (Klinik und Poliklinik für Urologie), für seine Unterstützung, fachliche Kompetenz und die wertvollen Anregungen, die er mir während meiner gesamten Arbeit gegeben hat.

Ebenfalls möchte ich meinen Mentoren, Prof. Dr. med. Matthias Eiber (Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin) und Prof. Dr. med. Thomas Horn (Klinik und Poliklinik für Urologie), meinen Dank aussprechen. Ihre wertvollen Beiträge und fachlichen Ratschläge haben maßgeblich zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen und meinen wissenschaftlichen Horizont erweitert.

Zudem möchte ich mich bei meinen KollegInnen der Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar bedanken, insbesondere bei Prof. Dr. Jürgen Gschwend. Seine Unterstützung im wissenschaftlichen und klinischen Kontext hat maßgeblich zu meiner persönlichen Entwicklung beigetragen.

Neben meinen akademischen Wegbegleitern möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Insbesondere meinen Eltern und Geschwistern gebührt mein aufrichtiger Dank für ihre bedingungslose Unterstützung in allen Phasen meines beruflichen Werdegangs.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Lebensgefährtin Ines Molz. Ihre Geduld, Verständnis und ermutigenden Worte haben mir geholfen immer klaren Kopf zu bewahren und meine Ziele zu erreichen.

Vielen Dank!