

Radikale Prostatektomie beim lokalisierten Prostatakarzinom

Lymphadenektomie – Pro und Kontra

Christoph Würnschimmel, Tobias Maurer

Die Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim lokalisierten Prostatakarzinom ist weiterhin umstritten. Eine erhöhte Morbidität steht dem möglichen onkologischen Vorteil entgegen.

Im Laufe der letzten Jahre wurde der Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokalisierten Prostatakarzinom (PCA) zunehmend diskutiert. Während die Lymphadenektomie beim PCA von vielen Urologen früher lediglich als ständiges und oft sogar lästiges Beiwerk betrachtet wurde und sich die klinische Forschung hauptsächlich mit den Formen und Verfahren der RPE selbst befasste, rückt nun zunehmend auch die Lymphadenektomie in den Fokus. Dabei geht der Trend immer mehr in Richtung einer offenen Diskussion, die sich kritisch mit der Indikationsstellung zur Lymphadenektomie auseinandersetzt.

Diese Entwicklung spiegelt sich unter anderem in der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom wider, in der empfohlen wird, Patienten über die potenziellen Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufzuklären und etwa bei Patienten mit Niedrigrisikokonstellation (z. B. cT1c, PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6) auf eine solche zu verzichten. Andererseits wird darauf hingewiesen, dass eine Lymphadenektomie für das klinische Staging wertvoll ist. Mit dieser Zusatzinformation kann bei nodal positiven Patienten frühzeitig reagiert und gegebenenfalls eine adjuvante Therapie eingeleitet werden. Letztendlich beschreiben die S3-Leitlinien jedoch auch, dass ein Überlebensvorteil durch eine ausgedehnte Lymphadenektomie bislang nicht eindeutig belegt ist.

Diese Kontroversen werden durch zum Teil unterschiedliche Haltungen und Ergebnisse klinischer Forschungen befeuert,

die versuchen, Pro und Kontra der Lymphadenektomie aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten. Die folgende Zusammenfassung liefert einen Überblick über diese Kontroversen, beleuchtet den Stellenwert der primären Lymphadenektomie zum Zeitpunkt der RPE und liefert darüber hinaus einen Ausblick auf neuere Entwicklungen im Rahmen der sekundären (Salvage-)Lymphadenektomie.

Primäre Lymphadenektomie Morbidität

Da das PCA insbesondere in die Lymphknoten des kleinen Beckens metastasiert, sollte das Resektionsausmaß der beidseitigen ausgedehnten pelvinen Lymphadenektomie mindestens den Bereich der Fossa obturatoria sowie der Arteria (A.) iliaca externa, interna und communis bis zur Ureterkreuzung einschließen (**Abb. 1**) [1, 2]. Je ausgedehnter jedoch die Lymphadenektomie, desto höher das Risiko von Komplikationen und Nebenwirkungen, die insbesondere durch Störung des Lymphabflusses aus den unteren Extremitäten charakterisiert sind [3]. Dadurch erhöht sich einerseits das Risiko für Lymphozelen, die zwar häufig asymptomatisch verlaufen, aber das Potenzial haben, sich zu infizieren oder eine konsekutive venöse Abflussstörung und entsprechende Thrombosen durch Kompression der Beckenvenen hervorzurufen. Andererseits können bei Irritation oder Schädigung des Nervus (N.) obturatorius beziehungsweise des N. cutaneus femoris lateralis motorische Defizite der Hüftaduktoren und Sensibilitätsstörungen der Oberschenkelinnenseite auftreten [4, 5].

Obwohl diverse Erfahrungen mit verschiedenen Ansätzen zur Verhinderung einer Lymphozelenbildung durch Lymphgefäßleakage (bipolare Koagulation, Versorgung mit Titan-Clips, Fibrinkleber oder Hämostyptika) beziehungsweise zur Verbesserung und Absorption überschüssiger Lymphe (Faltung oder Fensterung des parietalen Peritoneums) gibt, konnten bislang keine allgemeingültigen Lösungsansätze etabliert werden [5, 6, 7].

Onkologischer Vorteil

Prinzipiell ist die Lymphadenektomie ein wesentlicher Baustein zum korrekten Staging von Patienten im Rahmen der RPE. Durch die genauere Kenntnis des Lymphknotenstatus kann die Lymphadenektomie einen Vorteil im Rahmen der adjuvanten Therapieplanung und optimierten Therapiesequenz bedeuten. Darüber hinaus schreiben einige Autoren der Lymphadenektomie auch eine primär kurative Bedeutung zu, wobei sich diese Aussagen lediglich auf retrospektive Patientenkohorten stützen [8]: Ein kurativer Effekt einer Lymphadenektomie konnte bislang in keiner prospektiv randomisierten Studie bewiesen werden. Dementsprechend ist diese Annahme umstritten.

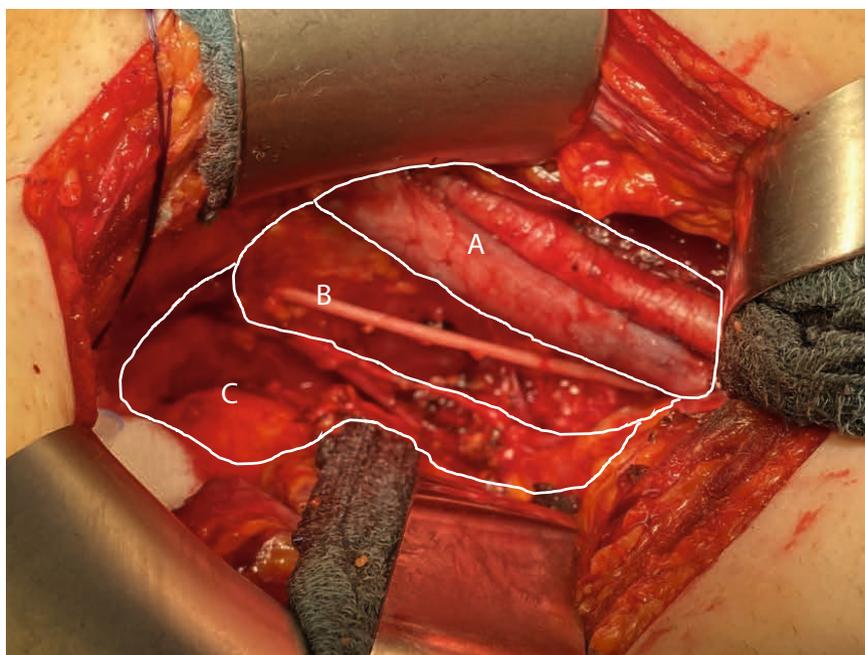
Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist insbesondere ein systematisches Review, das den onkologischen Nutzen der Lymphadenektomie im Bezug auf ein verbessertes krebspezifisches Überleben eher in Frage stellt [9]. Dennoch wurde auch im Rahmen dieses Reviews darauf eingegangen, dass es sehr wohl denkbar ist, dass es eine Gruppe von Patienten mit limitiertem Lymphknotenbefall geben könnte, bei der durch die vollständige Entfernung von Metastasengewebe im Rahmen der Lymphadenektomie ein Vorteil in der Progressionsfreiheit geschaffen werden könnte. Darüber hinaus wurde das Potenzial des „indirekten“ Staging-Effektes hervorgehoben, der über

eine bessere Stratifizierung in Risikogruppen und entsprechende adjuvante Therapieschemen (z. B. adjuvante Radiotherapie mit Hormonentzug) zu einem verbesserten krebspezifischen Überleben führen könnte [10].

In Anbetracht der Morbidität, die mit einer Lymphadenektomie assoziiert ist, und der zugleich nicht abschließend geklärten Auswirkung auf das krebspezifische Outcome werden als Entscheidungswerkzeug für oder gegen eine Lymphadenektomie im Individualfall oftmals Nomogramme (z. B. Briganti-Nomogramm [11]) und Risikokalkulatoren herangezogen, die die Wahrscheinlichkeit einer Lymphinvasion vorherzusagen. So empfehlen die EAU-Leitlinien eine Lymphadenektomie bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko nach D'Amico, bei denen das Risiko einer Lymphinvasion bei $\geq 5\%$ liegt [12].

Mögliche Zukunftsperspektiven

Da aktuell die Datenlage durch fehlende prospektiv randomisierte Studien nach wie vor unklar bleibt, wird der Stellenwert der primären Lymphadenektomie zunehmend kritisch hinterfragt. In diesem Kontext sind zwei Studien hervorzuheben, in denen versucht wird, dieses Problem zu adressieren: SAKK 09/18 sowie PREDICT. Sowohl SAKK 09/18 (basierend in der Schweiz, geplante Patientenzahl: 900) als auch PREDICT (basierend in Deutsch-



© Tobias Maurer

Abb. 1: Intraoperativer Situs (Blick auf die rechte Beckenwand) nach extensiver Lymphadenektomie (A: Externa-Region, B: Obturatoriusloge; C: Internaregion).

land, geplante Patientenzahl: 1.610) sind zwei groß angelegte, prospektive Studien mit je zwei Gruppen, in denen Patienten entweder für oder gegen eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der primären RPE randomisiert werden. SAKK 09/18 (NCT03921996) inkludiert Patienten mit mittlerem und hohem Risiko nach D'Amico, während in die PREDICT-Stu-

die (NCT04269512) nur Patienten mit mittlerem Risiko nach D'Amico randomisiert werden. In einer weiteren, bereits publizierten, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie wurde darüber hinaus bei 300 Patienten den Einfluss der Ausdehnung einer Lymphadenektomie (limitierte vs. erweiterte pelvine Lymphadenektomie) auf das Auftreten von bio-

LA-MED

NUTZUNGSVERHALTEN IN ONLINE-MEDIEN: LA-MED BEFRAGUNG

Jetzt teilnehmen und die digitalen Inhalte
der Zukunft aktiv mitgestalten!

Direkt zum Fragebogen:



chemischen Rezidiven untersucht [13]. Hier zeigte sich, dass in bestimmten Subgruppen (International Society of Urological Pathology [ISUP] 3–5) neben dem besseren Staging durch eine extendierte pelvine Lymphadenektomie auch ein positiver Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bestehen könnte (Hazard Ratio [HR] = 0,33, 95%-Konfidenzintervall[KI]: 0,14–0,74; $p = 0,007$). Um Klarheit zu gewinnen, müssen jedoch die Langzeitdaten dieser oder ähnlicher Studien abgewartet werden.

In der Risikoabschätzung für eine Lymphinvasion sollte ebenfalls die Bedeutung des PSMA-PET erwähnt werden, die neben dem bereits etablierten Stand im Bereich der Rezidivdiagnostik nun auch zunehmend an Bedeutung für das primäre Staging zu gewinnen scheint. So konnte in der kürzlich in Lancet veröffentlichten prospektiven australischen proPSMA-Studie gezeigt werden, dass das PSMA-PET/CT wie zu erwarten auch im Primärstaging eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Lymphknotenmetastasen aufweist (85 % vs. 38 % für Sensitivität, sowie 98 % vs. 91 % für Spezifität) [14]. Dies könnte auch im Rahmen der primären Therapieentscheidung einen maßgeblichen Einfluss haben und zu einer zunehmenden Akzeptanz der PSMA-PET als primäre Stagingmodalität führen. In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass ein präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der PSMA-PET auch prognostische Bedeutung hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien und therapiefreien Überlebens zu haben scheint [15]. Aufgrund der ungenügenden Datenlage ist jedoch die PSMA-PET im Primärstaging (noch) nicht als Standard einzustufen und wird aktuell weder von der EAU noch in der S3-Leitlinie empfohlen. Es ist aber durchaus denkbar, dass künftig sowohl für das primäre Staging als auch für die Entscheidung für oder gegen eine Lymphadenektomie das PSMA-PET zusammen mit modernen Nomogrammen zu einem der Grundpfeiler der Diagnostik und Therapie werden könnte.

Daneben ist auch eine modifizierte Lymphadenektomie bei RPE im Sinne einer Sentinel-Lymphadenektomie denkbar. Im Rahmen dieses Konzeptes wird analog zum Peniskarzinom, Mammakar-

zinom oder malignen Melanom davon ausgegangen, dass es primäre lymphatische Anlaufstationen für Tumorzellen (Wächterlymphknoten) des PCA gibt. Im Rahmen der Sentinel-Lymphadenektomie wird durch „radio-guided surgery“, „fluorescence-guided surgery“ oder „magnetic-guided surgery“ das variable Gebiet der Sentinel-Lymphknoten durch die vorherige Applikation von Tracer-Substanzen in das Tumorgewebe markiert, intraoperativ aufgesucht und reseziert [16]. Obwohl die Idee der Sentinel-Lymphadenektomie neben einer verbesserten Detektion metastatischer Lymphknoten initial war die Morbidität einer extendierten Lymphadenektomie zu verringern, wird sie derzeit doch meist zusammen mit einer extendierten Lymphadenektomie vorgenommen. Ob eine Sentinel-Lymphadenektomie zu einem verbesserten krebsspezifischen Outcome führt, ist jedoch ebenfalls ungeklärt.

Sekundäre (Salvage-)Lymphadenektomie

Im Falle eines biochemischen Rezidivs (PSA > 0,2 ng/ml) nach initial kurativer RPE ist ein PSMA-PET zum Re-Staging möglich und wird sowohl von der EAU als auch in der S3-Leitlinien empfohlen, sofern dies Einfluss auf die weitere Therapie hat. Insbesondere nach RPE und nachfolgender Salvage-Strahlentherapie könnte bei Patienten in gutem Allgemeinzustand die Detektion von einzelnen pelvinalen Lymphknotenmetastasen noch eine weitere lokale gezielte Therapie ermöglichen [17].

Eine aktuell noch als experimentell zu betrachtende gezielte Therapie kann dabei die sekundäre (Salvage-)Lymphadenektomie sein, die die Notwendigkeit einer systemischen Therapie weitestgehend verzögern oder idealerweise ganz vermeiden soll. Um die Ergebnisse der Salvage-Lymphadenektomie zu optimieren, wurden im Bereich der verfügbaren Radiotracer und technischen Verbesserungen zur Detektion in den letzten Jahren zunehmend aussichtsreiche Entwicklungen vorangetrieben. Beispielsweise ist es nach präoperativer Markierung mit einem PSMA-gerichteten Radiotracer möglich, tumorbehaftete Lymphknoten mittels Gammasonde intraoperativ zu identifi-

zieren. Auch wenn für sorgfältig ausgewählte Patienten initiale Ergebnisse durchaus vielversprechend erscheinen, liegen Langzeitdaten für diese gezielte Operationsmethode noch nicht vor [18, 19]. Darüber hinaus ist noch nicht geklärt, welche Kriterien für die Patientenselektion bei einer PSMA-basierten Radio-guided-Salvage-Lymphadenektomie idealerweise herangezogen werden sollen.

In früheren, als historisch anzusehenden Serien wiesen Patienten, die sich einer (Non-Radioguided-)Salvage-Lymphadenektomie unterzogen, häufig sehr unterschiedliche Charakteristika auf, woraus sich teilweise ernüchternde Ergebnisse ergaben. Ein Beispiel dafür ist die kürzlich veröffentlichte multizentrische retrospektive Analyse von Bravi et al., in der 211 Patienten aus elf Zentren untersucht wurden, die zwischen 2002 und 2011 aufgrund eines biochemischen Rezidivs nach primärer RPE eine Salvage-Lymphadenektomie erhielten. In dieser Studie wurde geschlossen, dass trotz Salvage-Lymphadenektomie im Verlauf zwei von drei Patienten ein klinisches Rezidiv erleiden und schließlich ein Drittel der Patienten nach zehn Jahren versterben. An dieser Analyse sind jedoch mehrere Faktoren kritisch zu betrachten: So ist die Patientenauswahl als überholt einzustufen – insbesondere, weil die Hauptmodalität zur Rezidivdiagnostik hier noch die unspezifischere Cholin-PET-CT war. Zudem lag der mediane PSA-Wert zum Zeitpunkt der Salvage-Lymphadenektomie bereits bei 2,5 ng/ml. Ebenso zeigten sich bei mindestens 20 % dieser Patientenkohorte mehrere Läsionen und in wiederum mindestens 20 % bestand bereits eine retroperitoneale Metastasierung. Ernüchternd ist auch, dass sich bei 21 % der Patienten in der postoperativen Histologie kein Prostatakrebsgewebe fand. Letztlich wurde bei fast zwei Drittel dieser Patienten nach sechs Monaten bereits die Indikation zur Hormontherapie gestellt, was einen Rückschluss auf die Effektivität der alleinigen Salvage-Lymphadenektomie offensichtlich erschwert.

Durch die PSMA-PET-basierte Patientenauswahl als auch den Einsatz der „PSMA radio-guided surgery“ können dagegen verbesserte Ergebnisse erwartet werden – insbesondere bei hormonnaiven Patienten mit limitierten Lymphknoten-

metastasen und möglichst niedrigem PSA-Wert [20]. So konnte in einer erweiterten konsekutiven Kohorte von mittels „PSMA radioguided surgery“ behandelten Patienten (n = 121; medianer PSA-Wert von 1,13 ng/ml) gezeigt werden, dass bei 99 % dieser Patienten metastatisches PCA-Gewebe entfernt werden konnte und sich bei 66 % der Patienten postoperativ komplette biochemische Rezidivfreiheit einstellte. Diese Rate lag sogar bei 84 %, wenn Patienten mit niedrigem PSA (< 1 ng/ml) und nur singulärem Lymphknotenrezidiv im PSMA-PET betrachtet wurden. Das biochemisch rezidivfreie Überleben bei Patienten mit einem kompletten Ansprechen lag ohne dem Einsatz einer Hormontherapie im Median bei 19,8 Monaten.

Zusammenfassend muss trotz dieser vielversprechenden Kurzzeitdaten darauf hingewiesen werden, dass die Salvage-Lymphadenektomie nur nach sorgfältiger Patientenselektion und möglichst nur im Rahmen von prospektiven Studienregis-

tern angeboten werden sollte. In diesem Zusammenhang sind die beiden Studien ProStone (NCT04271579) und BioPoP (NCT04324983) erwähnenswert. Erstere versucht zu klären, ob bei einem einseitigen PSMA-PET positiven Lymphknotenrezidiv gegebenenfalls auch nur eine einseitige Salvage-Lymphadenektomie ausreicht oder ob (wie vor allem international gefordert) eine komplette beidseitige Lymphadenektomie beibehalten werden sollte. Die BioPoP-Studie hat zum Ziel, Biomarker zu identifizieren, die möglicherweise zukünftig eine noch bessere Indikationsstellung für eine Salvage-Lymphadenektomie erlauben.

Fazit

Der Stellenwert der Lymphadenektomie im Rahmen der RPE hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Der historische Ansatz, die Lymphadenektomie als ständiges Beiwerk bei jeder RPE anzusehen, steht zunehmend auf den Prüfstand. Insbesondere da der onkologische Nut-

zen einer primären Lymphadenektomie derzeit noch nicht erwiesen ist, scheint ein individuelles Vorgehen, gestützt durch Risikokalkulatoren und molekularer Bildgebung (allen voran der PSMA-PET/CT) immer mehr zu einem möglichen Zukunftskonzept zu werden. Auch im Rahmen der sekundären (Salvage-) Lymphadenektomie werden laufende Studien künftig hoffentlich substanziale Daten zum Nutzen dieses Konzeptes liefern.

Literatur als Zusatzmaterial unter:
www.springermedizin.de/uro-news



Prof. Dr. med. Tobias Maurer
 Universitätsklinikum
 Hamburg-Eppendorf
 Martini-Klinik am UKE
 GmbH
 Martinistraße 52
 Gebäude Ost 46
 20246 Hamburg
 E-Mail: t.maurer@uke.de



eine gedruckte
 Fachzeitschrift
 nach Wahl

 Springer Medizin

e.Med

Das Fachabo für gesichertes Wissen
 und zertifizierte Fortbildung

- **CME-Fortbildungen** mit über 600 zertifizierten Kursen
- Auf alle **Fachzeitschriften** von Springer Medizin online zugreifen
- Nachschlagen auf Basis geprüfter Standardwerke mit **e.Medpedia**
- **Facharzt-Trainings** mit fallbasierten Tutorials für ausgewählte Fachbereiche
- Regelmäßig eine **gedruckte Fachzeitschrift** nach Wahl per Post
- **Update Newsletter** mit dem Aktuellsten aus Ihrem Fachgebiet

Jetzt kostenlos registrieren und bestellen!

Gleich informieren

