

Aus der Universitätsklinik für Urologie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Stenzl

Die laparoskopische pelvine Sentinel-Lymphadenektomie  
beim Prostatakarzinom

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Sturm

aus Ilmenau

2007

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stenzl

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Bueß

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Das Prostatakarzinom – Epidemiologie und Histopathologie	5
1.2. Stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms	6
1.3. Die Sentinel-Lymphknoten-Theorie	10
1.3.1. Die Entwicklung der Sentinel-Lymphadenektomie	10
1.3.2. Die Technik der Sentinel-Lymphadenektomie	11
1.3.3. Sentinels in der Urologie	12
1.4. Laparoskopie in der Urologie	14
2. Material und Methode	16
2.1. Patientenauswahl nach Risikoprofil	16
2.2. Radionuklid-Tracer-Verbindung	17
2.3. Lymphknotenmarkierung und Visualisierung	18
2.4. Operationstechnik	20
2.5. Untersuchung der OP-Präparate	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Postoperativer Verlauf – Morbidität und Mortalität	22
3.2. Postoperativer Lymphknotenstatus	23
3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	25
4. Diskussion	26
4.1. Einfluss der Lymphadenektomie auf das Therapiekonzept	26
4.2. Die laparoskopische Sentinel-Lymphadenektomie im Vergleich zu bisherigen Operationstechniken	27
4.3. Die onkologische Bedeutung der LPSLND	29
4.4. Die Vorteile der Sentinel-Technik	30
4.5. Vergleich mit den anerkannten Risiko-Scores	34
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturübersicht	37
7. Lebenslauf	41



## 1. Einleitung

### 1.1. Das Prostatakarzinom – Epidemiologie und Histopathologie

Das Prostatakarzinom belegt derzeit in der bundesdeutschen Statistik der Krankenhaus-Entlassdiagnosen Platz 15 mit 78058 Fällen pro Jahr. Es ist das zweithäufigste Malignom des Mannes nach dem Bronchialkarzinom und in der Statistik der Todesfälle beim Mann liegt es auf Rang 6 mit 11422 Fällen (2,9%) pro Jahr<sup>1</sup>.

Noch 1976 verstarben 70% der betroffenen Patienten innerhalb 3 Jahre nach Diagnosestellung auf Grund der späten Diagnose in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien.

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms änderte sich dramatisch in den achtziger Jahren. War bis dahin die digital-rektale Untersuchung die einzige Vorsorge-Untersuchung, so brach 1979 mit der Einführung eines serologischen Markers für Erkrankungen der Prostata, dem Prostata-spezifischen Antigen PSA, eine neue Ära in Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms an. Tumoren konnten jetzt in wesentlich früheren Stadien entdeckt werden. Die Frequenz der operativen Therapien stieg rapide, die Operationstechniken wurden weiterentwickelt und neue wurden eingebracht.

Die histologische Einteilung der Prostatakarzinome entstammt im Wesentlichen der WHO-Klassifikation von 1980 (Mostofi et al.)<sup>2</sup>. Man unterscheidet in Adenokarzinome mit mikro- und makroglandulären, kribriformen und solide-trabekulären Wuchsformen, sowie „Andere“ in Transitionalzell-, Plattenepithel- und Undifferenzierte Karzinome.

Zur Korrelation von Wachstumsmuster und Malignitätsgrad und damit prognostischen Faktoren dient das histologische Grading. Hier werden heute vor allem das WHO-Grading nach Mostofi<sup>2</sup> und Helpap<sup>3</sup> ( Ia+b, IIa+b und III) und das Gradingssystem nach Gleason<sup>4</sup> (primäres und sekundäres

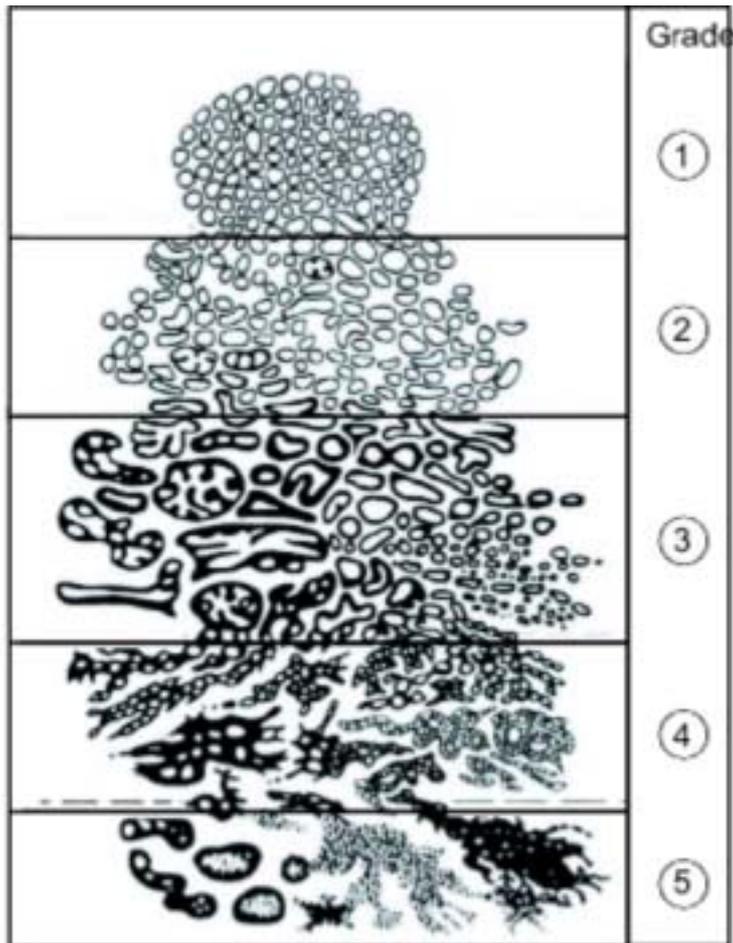


Abb. 1 Schematische Darstellung der Einteilung nach Gleason

Wachstumsmuster Grad 1 – 5 werden addiert; von 1+1 bis 5+5) verwendet.

## 1.2. Stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms

Mit der Früherkennung des Prostatakarzinoms, damit steigender Inzidenz und Therapieoptionen kam die Frage nach Optimierung des Therapieregimes auf, um einerseits die notwendige Therapieentscheidung treffen zu können und andererseits Übertherapie zu vermeiden. Es wurden die bei Diagnostik zur Verfügung stehenden Parameter (Tastbefund = klinisches Tumorstadium, PSA, histologischer Befund der Stanzbiopsie: Gleason-Score) mit dem klinischen Verlauf korreliert und in großen Patientenkollektiven verglichen.

Heute stehen uns zur Risikostratifizierung Nomogramme zur Verfügung, die uns helfen, dem Patienten die optimale Therapiestrategie zu empfehlen.

Zu den Scores mit den höchsten Patientenzahlen gehören einmal die „Partin-Tafeln“<sup>5</sup>, ausgearbeitet von Alan W. Partin, Brady Urological Institute, Johns

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable < 1.2 of one lobe)						
PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (78-96)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-58)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	46 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-8)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-26)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (2-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

Abb. 2 Beispiel einer Partin-Tafel für tastbare Tumoren der Prostata in weniger als der Hälfte eines Prostata-Seitenlappens

Hopkins University, Baltimore, USA und der „Hamburg algorithm“<sup>6</sup> von M.Graefen et al. aus dem Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg. Ausgehend von diesen Nomogrammen kann nach Diagnosestellung anhand des digital-rektalen Untersuchungsbefundes, des Serum-PSA und des histologischen Befundes der Stanzbiopsie ein Risikoprofil für eine extraprostatiche Ausbreitung, sprich Metastasierung, erstellt werden. So sind wir heute dazu in der Lage, jeden Patienten bezüglich seiner Therapieoptionen stadiengerecht zu beraten. (Da im Hamburg algorithm nicht speziell auf das Metastasierungsrisiko in Lymphknoten eingegangen wird, sondern allgemein 5-

Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeiten ohne Trennung in bestimmte tumorspezifische Ereignisse angegeben werden, werden wir uns im Folgenden nur auf die Partin-Tafeln als Vergleichswert beziehen.)

Beim lokalisierten Prostatakarzinom stehen uns die radikale Prostatektomie und die percutane lokale Radiatio der Prostata , eventuell erweitert um das Feld der pelvinen Lymphknoten, und die Brachytherapie (Implantation radioaktiver J<sup>125</sup>-seeds in die Prostata) zur Verfügung. Alle 3 Therapien haben einen kurativen Behandlungsansatz und zeigen zumindest für die Dauer von 15 Jahren keinen signifikant unterschiedlichen Gesamtüberlebenszeiten.

Bereits 1867 wurde erstmals aus Wien vom Chirurgen Billroth von 2 radikalen Prostatektomien berichtet, die er über einen perinealen Zugangsweg durchgeführt hatte. Ein 20jähriger Patient verstarb 14 Monate nach dem Eingriff, der zweite Patient 4 Tage postoperativ an einer Peritonitis. Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts erschienen noch Veröffentlichungen über 12 weitere Versuche der chirurgischen Therapie des Prostatakarzinoms. Es handelte sich jedoch meist um weit fortgeschrittene Tumorstadien mit kurzer postoperativer



Abb. 3 Hugh Hampton Young (1870-1945)

©The Johns Hopkins Health System and The Johns Hopkins University

Überlebenszeit. Erst durch den Urologen Hugh Hampton Young (Abb. 3) von der Johns Hopkins University Baltimore wurde die perineale radikale Prostatektomie, die er erstmals „prostato-seminal vesiculectomy“ nannte, ab 1904 zu einem Routineeingriff. Schon nach den ersten 12 durchgeführten Operationen konnte er das postoperative Inkontinenzproblem chirurgisch zufrieden stellend lösen. Millin führte dann 1940 den suprapubischen Zugang bei der Prostatektomie ein. Diese Operationsmethode hat sich im Wesentlichen heute durchgesetzt. Ihr Vorteil ist die Möglichkeit der pelvinen Lymphadenektomie zum Staging zur gleichen Zeit über dieselbe Inzision.

Der Vorteil des perinealen Zugangs liegt in der im Allgemeinen kürzeren Operationsdauer, des geringeren Blutverlustes und der guten Darstellbarkeit des Harnröhrenstumpfes und damit exakteren Durchführbarkeit der vesikourethralen Anastomose. Allerdings ist die Staging-Lymphadenektomie über diesen Zugangsweg nicht möglich und sollte bei Risikopatienten als separater Eingriff der Prostatektomie vorangestellt werden.

Bei der Radiatio der Prostata sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für lymphogene Filialisierung eine Staging-Lymphadenektomie der Behandlung vorausgehen.

Das systemisch fortgeschrittene, metastasierte Prostatakarzinom wird antiandrogen durch den Entzug von Testosteron (chemisch durch subcutane Injektion von Analoga des Gonadotropin Releasing Hormones GnRH oder chirurgisch durch Extirpation des Keimgewebes der Hoden) und/oder medikamentös durch Testosteron-Rezeptor-Antagonisten behandelt. Neue Behandlungsansätze aus der immunologischen Tumorthherapie und chemotherapeutische Therapien sind derzeit zum Teil noch in der Studienphase.

### 1.3. Die Sentinel-Lymphknoten Theorie

#### 1.3.1. Die Entwicklung der Sentinel-Lymphadenektomie

Die lymphatische Tumorausbreitung und ihre Auswirkung auf die Tumorthherapie und das Überleben der Patienten wurden jahrzehntelang erforscht. Verschiedene Theorien auf experimentellen Daten und Beobachtungen des follow-up von Tumor-Patienten basierend wurden überprüft. Dies führte zu vielen Diskussionen über die Wertigkeit von Lymphadenektomien bei vielen malignen Erkrankungen. Die Lymphadenektomie wurde wegen der möglichen Über-Behandlung verschiedener Patienten und damit einhergehender Morbidität ohne Benefit kontrovers betrachtet. Das Konzept der „Sentinel“-Lymphknoten („Schildwächter“) schuf ein Instrument zur minimal-invasiven Therapie zur Entdeckung okkulten lymphatischer Filiae, um Patienten herauszufiltern, die einen Vorteil von weiterer regionaler oder systemischer Therapie besitzen.

Der „Sentinel“ ist der erste Lymphknoten, den metastasierende Zellen auf dem Lymphweg vom Primärtumor aus erreichen. Versuche, diese Lymphknoten auf anatomischen Standard-Modellen basierend, zu entfernen, konnten auf Grund zu geringer Sensitivität keine allgemeine Akzeptanz erreichen.

Schon 1653 beschrieb Bartholin die Existenz eines „Lymphsystems“. Virchow formulierte im neunzehnten Jahrhundert die Theorie, dass die Lymphknoten spezielle Stoffe aus der Lymphe filtern. Aus dieser wichtigen Feststellung folgte die Vermutung, dass Krebsleiden in frühen Stadien durch adäquate Chirurgie geheilt werden könnten und Halsted entwickelte daraufhin Ende des neunzehnten Jahrhunderts die radikale Mastektomie<sup>7</sup>. In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde jedoch das Prinzip der systemischen Tumorausbreitung erneut diskutiert<sup>8</sup>, wonach lymphatische Filiae Ausdruck einer erfolgten systemischen Dissemination der Erkrankung sind. So können Lymphknoten-Metastasen vor allem bei kleineren Tumoren einerseits die ersten oder einzigen

Ausbreitungsorte eines Tumors, andererseits Marker für eine weite Ausbreitung der Erkrankung sein.

1960 folgte von Gould die erste Beschreibung, in der anhand eines einzigen Lymphknoten-Biopsie-Befundes im Rahmen einer Parotidektomie der operative Eingriff durch eine radikale Neck dissection ausgedehnt wurde oder nicht<sup>9</sup>. Verschiedene Studien zur Detektion von regionären Lymphknoten mittels Farbstoffen und radioaktiven Substanzen<sup>10,11,12</sup> folgten und es wurden Methoden zur intraoperativen Identifizierung dieser Lymphknoten entwickelt<sup>13</sup>. Erst damit konnte sich das Sentinel-Konzept durchsetzen, da übliche anatomische Muster die interindividuelle Variabilität des Lymphabstromes nur ungenügend wiedergaben. Letztendlich war es ein interdisziplinäres Vorhaben von Chirurgen und Nuklearmedizinern, die die Lymphografie mit dem chirurgischen Sentinel-Konzept verbanden. In der Gynäkologie wurde dann erstmals 1993 die heute durchgeführte Art der Sentinel-Detektion beim Mammakarzinom mit radioaktiver Markierung durch Nanokolloide und intraoperativer Detektion mittels Gamma-Sonde beschrieben<sup>14</sup>.

### 1.3.2. Die Technik der Sentinel-Lymphadenektomie

Zur Identifizierung der Sentinel-Lymphknoten wird präoperativ in den Primärtumor oder peritumoral ein radioaktives Nuklid mit einem geeigneten Tracer zur Lymphsystemdarstellung injiziert. Die injizierte Tracer-Nuklid-Verbindung wird auf Grund seiner Moleküleigenschaften (geringe Teilchengröße und Lipophilie) innerhalb kurzer Zeit (schon ab 30min) zu einem Teil über das lymphatische System abtransportiert und sammelt sich in den Lymphknoten des primären Abflussgebietes des Organs/Tumors. Mittels Gamma-Kamera kann danach der Lymphabstrom bildlich dargestellt werden. Moderne Verfahren der Fusionsbildgebung aus Computertomografie und dreidimensionaler Szintigrafie<sup>15</sup> mittels Millenium VG Hawkeye®, General Electric, erlauben eine topografisch-anatomische Darstellung der Sentinel-Lymphknoten zur Operationsplanung. Intraoperativ können die Lymphknoten

mit einem Gamma-Detektor mit steriler Messsonde verschiedener Bauart für offene Chirurgie und Laparoskopie identifiziert werden.

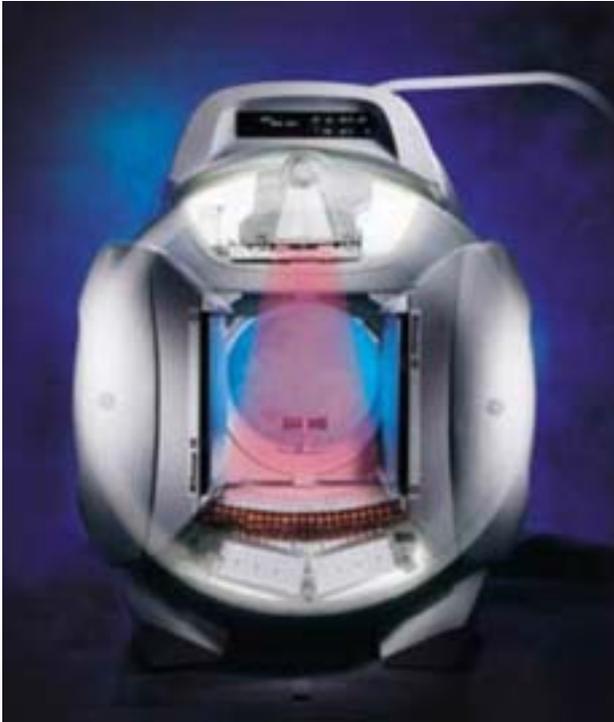


Abb. 4 Millenium VG Hawkeye<sup>®</sup>, General Electric

### 1.3.3. Sentinels in der Urologie

Die Umsetzung der Sentinel-Lymphknoten-Theorie in die klinische Praxis begann 1977 in der Urologie mit Cabanas Arbeit zur Lymphadenektomie beim Penis-Karzinom mittels präoperativer radioaktiver Visualisierung der Lymphknoten<sup>10</sup>. Diese Vorgehensweise wurde beibehalten und weiterentwickelt und ist heute bei der chirurgischen Therapie des Penis-Carcinoms weit verbreitet.

Die Erforschung des Lymphabstromes beim malignen Hodentumor durch Chiappa et al.<sup>11</sup> deckte 1966 ebenfalls die Existenz eines „Sentinels“ auf. In den folgenden Jahren konnte durch die chirurgische Entfernung der Lymphknoten im Retroperitoneum in Zusammenhang mit getrennter histopathologischer

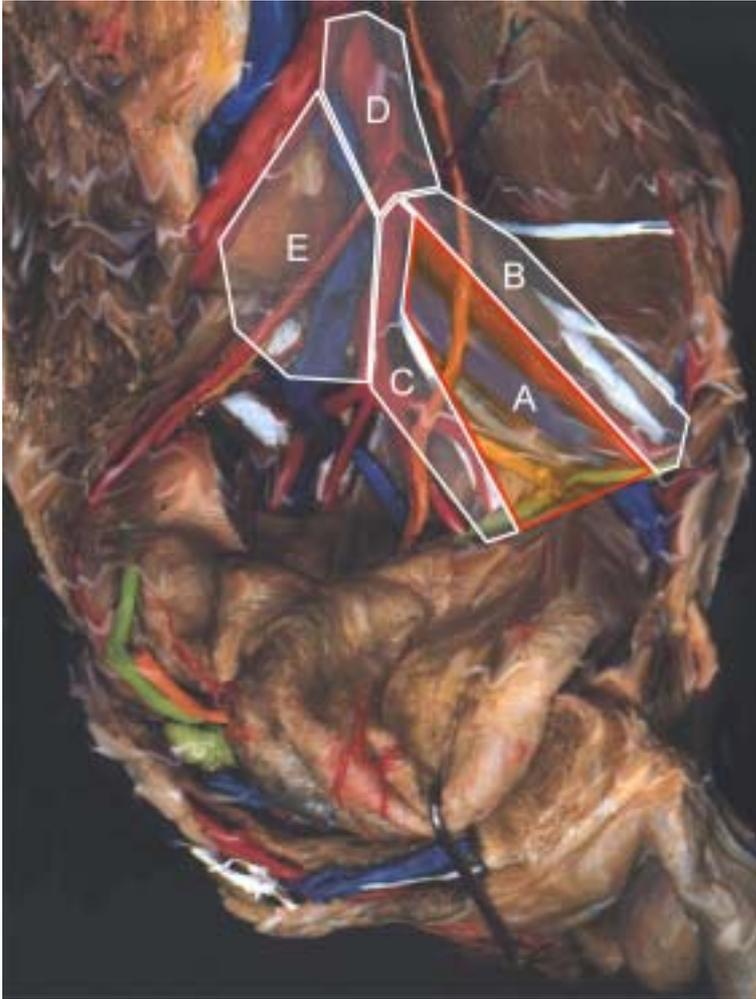


Abb. 5 Resektionsgrenzen der Lymphadenektomie im kleinen Becken: A Fossa obturatoria („limited field“), B Arteria iliaca externa, C Arteria iliaca interna, D Arteria iliaca communis, E praesacral

Begutachtung mehr Wissen über die ersten Metastasierungswege des Hodenkrebs gesammelt werden und Weissbach und Boedefeld beschrieben 1987 auf der Basis ihrer Erforschung der ersten Metastasierungsorte die praktikable Methode einer limitierten retroperitonealen Lymphadenektomie<sup>16</sup> zum Staging beim nichtseminomatösen Keimzelltumor im Stadium I (klinisch keine Metastasen). Die gefundenen Lymphknoten wurden von ihnen Sentinels genannt.

Durch Wawroschek folgte 1999 die erste Beschreibung einer radioisotopen-gesteuerten Sentinel-Lymphadenektomie bei der radikal-chirurgischen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinomes<sup>17</sup>. Mit dieser Methode konnte ein

Lösungsansatz zweier großer chirurgischer Probleme der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom geschaffen werden: Einerseits werden bei Risikopatienten (Grading >1, Gleason  $\geq$ 7, PSA  $\geq$ 10) durch eine erweiterte Lymphadenektomie (iliacal extern und intern, obturatorisch, iliacal commun und praesacral) signifikant Lymphknotenmetastasen in Regionen entdeckt<sup>18,19</sup>, die bei einer limitierten Lymphadenektomie (Fossa obturatoria) nicht erfasst werden, andererseits ist bei der erweiterten Lymphadenektomie das Risiko für Komplikationen, wie Lymphocelenbildung, Lymphödem des Beines, tiefe Beinvenenthrombose, Beckenabszess und Ureterverletzung signifikant erhöht<sup>20</sup> gegenüber der begrenzten Lymphadenektomie. Auch sind bis heute die Grenzen der Lymphadenektomie bei der radikalen Prostatektomie häufig beschrieben, aber nicht im Sinne von Leitlinien bestimmt worden und immer noch deutlich unterschiedlich in verschiedenen Publikationen.

Die onkologische Sicherheit der Sentinel-Lymphadenektomie (SLND) konnte durch Vogt und Wawroschek im Vergleich mit der erweiterten und limitierten pelvinen Lymphadenektomie (LND) bewiesen werden<sup>21</sup>. Gleichzeitig führt die SLND zu einer geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur erweiterten pelvinen LND. Die Arbeiten Wawroscheks wurden international validiert<sup>22</sup>. Als Anforderungen an die SLND beim Prostatakarzinom bleiben heute die Verbesserungen der Operationstechnik, um die Morbidität des Eingriffs zu verringern bei mindestens gleichem onkologischen Outcome.

#### 1.4. Laparoskopie in der Urologie

Die erste Beschreibung eines laparoskopischen operativen Eingriffs stammt aus dem Jahr 1976 von Cortesi und er beschreibt die laparoskopische Suche beidseitig nicht-tastbarer Hoden eines erwachsenen Patienten<sup>23</sup>. Welche therapeutischen Schritte er allerdings bei den gefundenen Bauchhoden einleitete, blieb uns Cortesi schuldig, jedoch war der Anfang in der „Schlüsselloch-Chirurgie“ getan.

Ihr großer Vorteil liegt in der deutlich verkürzten Rekonvaleszenz der Patienten durch die minimale Invasivität und dem geringen intraoperativen Blutverlust. Diese revolutionäre Technik breitete sich auf alle operativ tätigen Fächer aus und mit fortschreitender technischer Entwicklung und Expertise der Operateure



Abb. 6 Narbe nach konventioneller offener retroperitonealer Lymphadenektomie



Abb. 7 Narben nach laparoskopischer retroperitonealer Lymphadenektomie

wurden immer mehr Indikationen der Laparoskopie erschlossen.

In der Urologie finden sich auch zunehmend Indikationen für die minimal-invasive Operationstechnik. Zu den Eingriffen, die heute an Zentren mit entsprechender Expertise angeboten werden, gehören die laparoskopische Nephrektomie bei Schrumpfnieren und auch zur Tumornephrektomie, die Nierenteilresektion, die radikale Prostatektomie, die Nierenbeckenplastik und die retroperitoneale Lymphadenektomie beim Hodentumor.

Die Vorteile für den Patienten sind anschaulich schon anhand der postoperativen Narben nach demselben operativen Eingriff nur in verschiedenen Techniken zu demonstrieren (Abb. 6 und 7).

Das Spektrum der Einsatzgebiete der minimal-invasiven Eingriffe erweitert sich ständig und neue Indikationen werden erschlossen.

So stellte sich die Herausforderung, die Sentinel-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom in laparoskopischer Technik durchzuführen, um die Vorteile beider Techniken zu verbinden.

Vorraussetzungen hierfür sind die Beherrschung der laparoskopischen Technik der pelvinen LND beim Prostatakarzinom, Erfahrung bei der SLND und technische Ausstattung zur radioaktiven Markierung und prä- und intraoperativen Detektion der Sentinels. Ziel unserer Studie ist es, nachzuweisen, dass die Sentinel-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom in Kombination mit der laparoskopischen Operationstechnik für den Patienten ein hohes Maß an onkologischer Sicherheit mit einer Minimierung des operativen Risikos und kürzest möglicher Rekonvaleszenz erreichbar ist.

## 2. Material und Methode

### 2.1. Patientenauswahl nach Risikoprofil

Zwischen November 2002 und März 2004 haben wir 31 Patienten laparoskopisch in Sentinel-Technik bei Prostatakarzinom lymphadenektomiert. Das Alter der Patienten lag bei durchschnittlich 66 Jahren (56 – 76 Jahre, Standardabweichung SD 5,3 Jahre). Bei allen Patienten lag ein

Prostatakarzinom im klinischen Stadium cT1c – cT3a (nicht-tastbarer Tumor, nur durch PSA-Erhöhung und Stanzbiopsie diagnostiziert bis tastbarer Tumor der Prostata mit Verdacht auf kapselüberschreitendes Wachstum) vor.

Die bei Diagnosestellung gemessenen PSA-Werte lagen zwischen 2 und 289 ng/ml (durchschnittlich 37,87ng/ml, SD 28,06 ng/ml). Der histologisch in den Prostata-Stanzbiopsien bestimmte Gleason-Score lag zwischen 3 und 9 (median 6,52; SD 0,98).

Im präoperativ durchgeführten Staging mittels CT-Abdomen/Becken nativ und mit Kontrastmittel und Ganzkörper-Knochenszintigrafie waren ossäre Filiae und metastasensuspikte Lymphome ausgeschlossen worden.

Die Indikation zur laparoskopischen pelvinen Sentinel-Lymphadenektomie (LPSLND) bestand bei Patienten mit erhöhtem Risiko für lymphogene Metastasierung auf Grund des präoperativen PSA-Wertes in Zusammenhang mit digital-rektalem Tastbefund der Prostata und histologischem Befund der Stanzbiopsie.

Nach den anerkannten Risiko-Scores von Partin<sup>5</sup> bestand ein Risiko der lymphonodulären Filialisierung von 0% bis 38%. Es wurden also auch 2 Patienten mit rechnerischem Null-Risiko der Metastasierung operiert, jedoch in Planung einer Intensitätsmodulierten Radiatio der Prostata zur Eingrenzung des Strahlenfeldes bei deutlich erhöhtem PSA (Gleason 3 und 4 mit PSA bis 49,6 ng/ml).

## 2.2. Radionuklid-Tracer-Verbindung

Sehr kleine Partikel mit einer Teilchengröße unter 5nm können nach Injektion in Fettgewebe oder parenchymatöse Organe in Blutbahnen eindringen und werden dann durch die Blutgefäße abtransportiert und können nicht mehr der Lymphszintigrafie dienen. Über dieser Größe ist immer noch eine Penetration der Lymphgefäße möglich, wobei für den Weitertransport gilt, dass ein Teilchen je schneller bewegt werden kann, desto kleiner es ist. Partikel mit einer Größe

über 500nm allerdings können auch nicht mehr in Lymphbahnen eindringen und gelangen so auch nicht in die Lymphknoten<sup>24, 25</sup>.

Zur Markierung der Lymphknoten wurde <sup>99m</sup>Tc - NANOCOLL<sup>®</sup> verwendet. NANOCOLL<sup>®</sup> (Amersham GE, Braunschweig, Deutschland) ist ein Kolloid aus humanem Serumalbumin mit geringer Teilchengröße von zu 95% unter 80nm.

Auf Grund seiner Eigenschaften ist Nanocoll<sup>®</sup> also besonders zur Knochenmarks-, Entzündungs- und Lymphszintigrafie geeignet.

Das synthetische Radionuklid Technetium hat auf Grund seiner günstigen Eigenschaften als Gamma-Strahler mit kurzer Halbwertszeit von nur 6,02 Stunden, einer Energie von 140 keV und seiner leichten täglichen Bereitstellung aus einem Generator unter relativ geringen Kosten schon seit Jahren seinen festen Platz in der nuklearmedizinischen Diagnostik.

In Kombination mit dem kommerziellen Albumin-Derivat NANOCOLL<sup>®</sup> wird es nach Injektion zu 30 – 40% in Lymphkapillaren gefiltert und zu den regionären Lymphknoten transportiert. Die Strahlenbelastung für den Patienten liegt im Injektionsorgan Prostata bei einer injizierten Dosis von 110 MBq bei 183 mGy und im lymphatischen System 8,1 mGy.

Wir haben bei unseren Patienten internationalen Studien folgend ca. 250 MBq <sup>99m</sup>Technetium-markiertes-Nanocoll<sup>®</sup> verwendet.

### 2.3. Lymphknotenmarkierung und Visualisierung

Den Patienten wurden 16 bis 20 Stunden vor der geplanten Operation 1,0 ml 300 MBq <sup>99m</sup>Tc - NANOCOLL<sup>®</sup> unter transrektal - sonografischer Kontrolle (acuson<sup>®</sup> „Sequoia“) an 4 verschiedenen Stellen intraprostatisch (rechter und linker Seitenlappen, apikal und basal peripher) injiziert.

Die Radioaktivität reichert sich danach nach den Untersuchungen von Wengenmair et al.<sup>26</sup> in Leber 25,5%, Milz 2%, Harnblase 24% und im lymphatischen System 0,5% an. Die restliche Aktivität bleibt in Knochenmark und Blut nachweisbar.

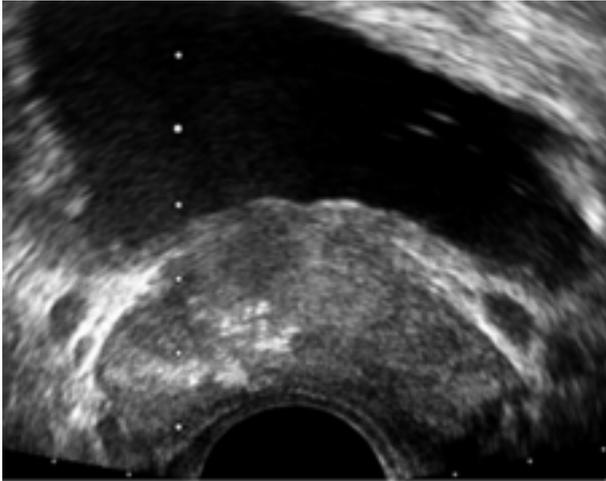


Abb. 8 transrektale Sonografie während Nuklidinjektion in die Prostata. Das radioaktiv markierte Tc ist an der echogenen Störung innerhalb der Prostata zu erkennen.

1 – 2 Stunden später erfolgte mittels Millenium VG Hawkeye®, GE die nuklearmedizinische Bildgebung. Dem Operateur standen so jeweils am Tag vor der Operation 3 – dimensional rekonstruierte Fusionsbilder aus

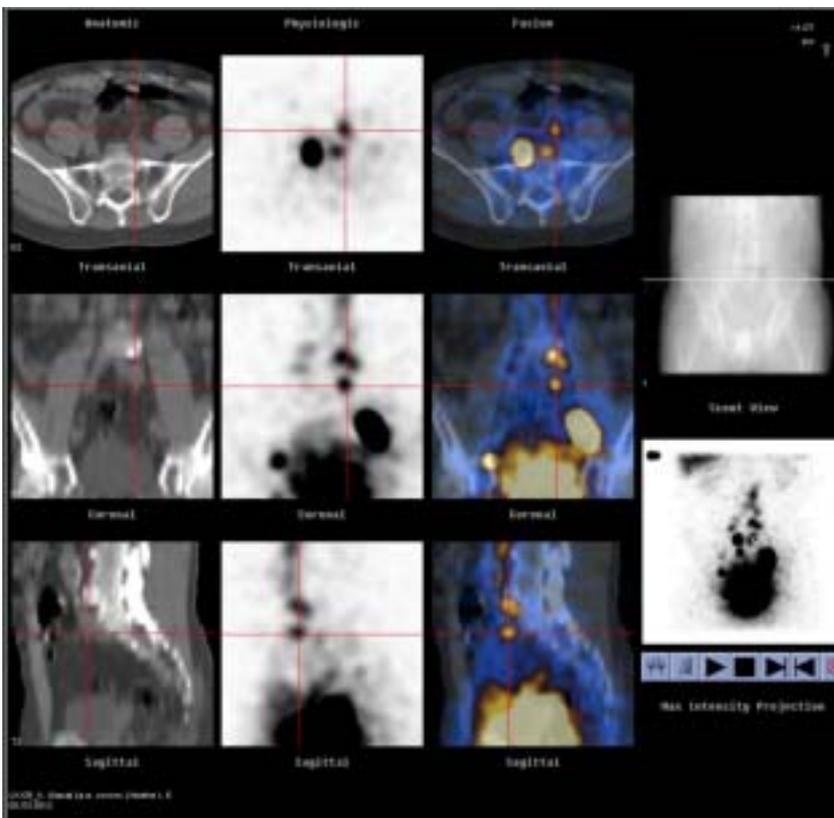


Abb. 9 Fusionsbildgebung eines Sentinel-Lymphknoten im Bereich der V. iliaca communis links

Computertomografie und Szintigrafie zur Operationsplanung zur Verfügung. Intraoperativ wurde die Aktivität der Sentinels in vivo und ex vivo mit einer für die Laparoskopie entwickelten sterilisierbaren Gamma-Sonde „ScintiProbe MR100“ von pol.hi.tech<sup>®</sup> zur intraoperativen Messung im Becken gemessen und nach Lokalisation der Lymphknoten dokumentiert. Der Detektor der verwendeten Gamma-Sonde hat einen spitzwinkligen axialen Messbereich am Messkopf des Instruments.

Nach Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen wird dabei die Strahlenbelastung für das Operationspersonal und in der Pathologie als lediglich gering eingestuft<sup>27,28</sup>.

Es wurden bei allen Patienten die Lymphknoten des Standard-operations-Gebietes im Bereich der Fossa iliaca zwischen Vena iliaca externa und Nervus obturatorius entfernt und zusätzlich die in der Bildgebung dargestellten und die intraoperativ mittels Gamma-Sonde detektierbaren Lymphknoten.

#### 2.4. Operationstechnik

Der Eingriff erfolgt in Rückenlagerung des Patienten und ca. 30° Trendelenburg-Position. Der Laparoskopie-Turm (Storz OR1) wird am Fußende, der Instrumenten-Tisch auf der linken Seite des Patienten platziert. Ein transurethraler Dauerkatheter wird eingelegt und nach Schaffung eines Kapno-Peritoneums werden 3 Trokare in den Unterbauch eingebracht: ein 11mm-Trokar infraumbilical als Kamera-Port und dann unter Sicht ein 5mm-Trokar im rechten Unterbauch und ein 12mm-Trokar für die Lymphknoten-Fasszange suprasymphysär.

Aus der rechten Seite wird das Peritoneum entlang der Iliacalgefäße von der Bauchwand bis zur Ureterenkreuzung inzidiert und das gesamte Lymph-Fett-Gewebe im Bereich der Fossa obturatoria sowie Vena und Arteria iliaca externa und je nach Fusionsbildgebung und intraoperativer Gamma-Detektion weiterer Stationen (Iliaca interna und communis; praesacral) entfernt. Es werden jeweils

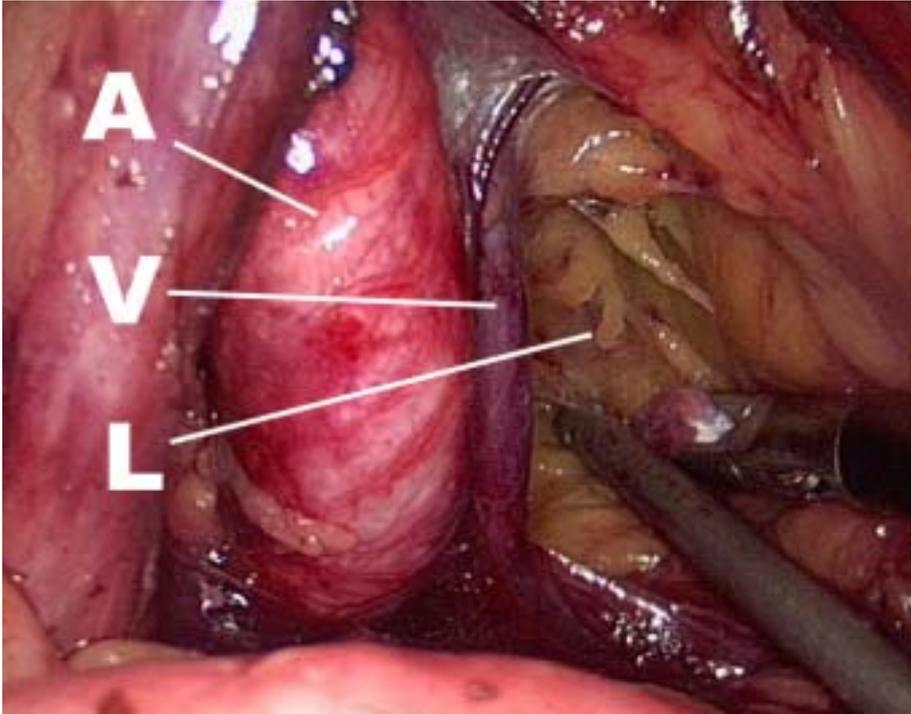


Abb. 10 Linksseitige laparoskopische Lymphadenektomie; senkrecht in der Bildmitte Arteria (A) und Vena (V) iliaca externa, Lymph-Fett-Gewebe der Fossa iliaca (L)

der Nervus obturatorius, der Ureter sowie der Ductus deferens dargestellt. Analog wird auf der linken Seite nach der Mobilisation des Colon sigmoideum vorgegangen.

Nach abschließender Kontrolle auf Bluttrockenheit werden die Trokare unter Sicht entfernt und die großen Ports mit Fascien-, Subcutan- und Hautnaht, die kleineren nur mit Hautnaht verschlossen.

Die durchschnittliche Operationszeit liegt bei 125 Minuten (SD 22 Minuten). Die Operationen wurden jeweils von demselben Operateur durchgeführt.

## 2.5. Untersuchung der OP-Präparate

Das entnommene Lymph-Fett-Gewebe wurde einzeln nach Entnahme-Region getrennt in Formalin zur histologischen Aufarbeitung gegeben. Standardmäßig erfolgten die Identifizierung der Lymphknoten makroskopisch und die mikroskopische Untersuchung am HE-Präparat des Lymphknotens.

Lymphknoten mit einer Größe unter 2mm wurden halbiert und Präparate der Schnittflächen angefertigt. Bei einer Größe über 2mm wurden die Lymphknoten in 2mm-Schichten lamelliert. Die histologischen Präparate wurden zunächst in Hämatoxilin-Eosin-Färbung untersucht. Bei tumorsuspekten aber konventionell histologisch nicht eindeutig bestimmbar Zellformationen wurden dann diese Schnittebenen mittels immunhistochemischer Färbung von PSA und/oder saurer Prostata-Phosphatase (SPP) nachuntersucht.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Postoperativer Verlauf – Morbidität und Mortalität

Bei den 31 Patienten kam es zu keiner intra- oder postoperativen Major-Komplikation (= Verletzung von Blase, Darm oder Harnleiter; symptomatische oder infizierte Lymphozele; tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose). Es wurden jedoch 2 Komplikationen, ein Mal eine Prostatitis nach intraprostatischer Nuklidinjektion und ein Mal eine peritoneale Reizung postoperativ, welche durch Analgetika kurzfristig beherrschbar war, festgestellt. Durch die perioperative Antibiotika-Prophylaxe mit zwei mal 500mg Ciprofloxacin (oder zwei mal 875/125mg Amoxicillin/Clavulansäure bei Allergie auf Gyrasehemmer), wie sie bei diagnostischer oder therapeutischer Punktion der Prostata üblich ist, konnte bei den restlichen 30 Patienten eine Prostatitis effektiv verhindert werden.

Eine Lymphocelen-Bildung war bei unseren Patienten nicht symptomatisch geworden. In postoperativen Sonografien waren auch keine Lymphocelen nachweisbar. Regelmäßige postoperative Computertomographien des Abdomens zum Lymphocelen-Screening wurden aus Gründen des Strahlenschutzes bei den beschwerdefreien Patienten aus unserer Klinik nicht durchgeführt.

### 3.2. Postoperativer Lymphknotenstatus

Bei unseren Lymphadenektomien wurden zwischen 6 und 43 Lymphknoten pro Patient (Median 19,4; SD 7,4) chirurgisch entfernt. Unter den insgesamt 64

Tab. 1 Darstellung der erhobenen Daten der Patienten mit lfd. Nr., Alter des Patienten, klinischem Tumorstadium, Gleason-Score, entfernten Lymphknoten insgesamt, PSA bei Diagnose, Lokalisation der Metastasen und der Sentinels in Bildgebung und intraoperativ (A: obturatorisch, B: iliacal extern, C: iliacal commun, D: iliacal intern, E: praesacral)

Patient [lfd. Nr.]	Alter [y]	klin. Tu-Stadium	Gleason-Score	LK ges.	PSA [ng/ml]	Lokalisation d. Metastasen	Sentinels i.d. Bildgebung	Sentinels intraoperativ
1	63	1c	7	29	25		ACD	ACD
2	61	2a	5	34	21		ACD	ACD
3	55	1c	6	11	36		AE	A
4	65	1c	3	12	49,6	AB	ABD	ABD
5	63	2a	6	15	49		ACDE	ACDE
6	63	2a	7	6	2		AD	D
7	73	2a	9	14	38		AB	AB
8	60	2a	7	12	27		A	AB
9	61	2a	5	18	12,5	AB	BCD	CD
10	59	1c	7	37	10		AC	AC
11	67	1c	6	8	33		⊙	AD
12	75	2a	7	21	21	A	A	A
13	73	2a	8	29	10		DE	C
14	72	1c	9	26	73	A	AB	A
15	70	2a	7	16	36		⊙	⊙
16	63	2a	7	20	10		A	⊙
17	72	1c	7	34	5,9		A	⊙
18	56	1c	5	13	143	AC	ACD	ABCD
19	79	1c	7	43	7,6		AC	AC
20	67	1c	7	16	50,3		A	AC
21	76	2a	4	17	10,7		⊙	⊙
22	62	2a	7	10	10,1		AB	AB
23	70	1c	6	7	30		⊙	AB
24	69	2a	6	23	8,7	A	⊙	⊙
25	69	2a	7	25	20,6		⊙	⊙
26	69	1c	6	10	46		A	⊙
27	57	2a	7	26	289	AB	A	A
28	58	2a	7	20	17,3		A	⊙
29	68	1c	5	17	34,1		AC	⊙
30	72	2a	8	19	18		ACD	⊙
31	64	2a	6	12	29,6	A	ACD	⊙

aufgezeichneten Sentinel-Lymphknoten beidseits (0-6 pro Patient) fanden sich 27 (42,2%) im Bereich der Fossa obturatoria, 5 (7,8%) im Gebiet der externen Iliacalgefäße, 11 (17,2%) iliaca communis, 14 (21,9%) iliaca interna und 7 (10,9%) praesacral (s. Abb. 11 und Tab. 1).

Von den 64 Sentinel-Lymphknoten, die präoperativ darzustellen waren, konnten 16 (25%) intraoperativ mittels Gamma-Sonde nicht identifiziert werden und weitere 8 Lymphknoten (12,5%) allerdings waren intraoperativ als Sentinel bestimmt worden, ohne in der präoperativen nuklearmedizinischen Untersuchung dargestellt worden zu sein. Bei 5 unserer Patienten ließen sich

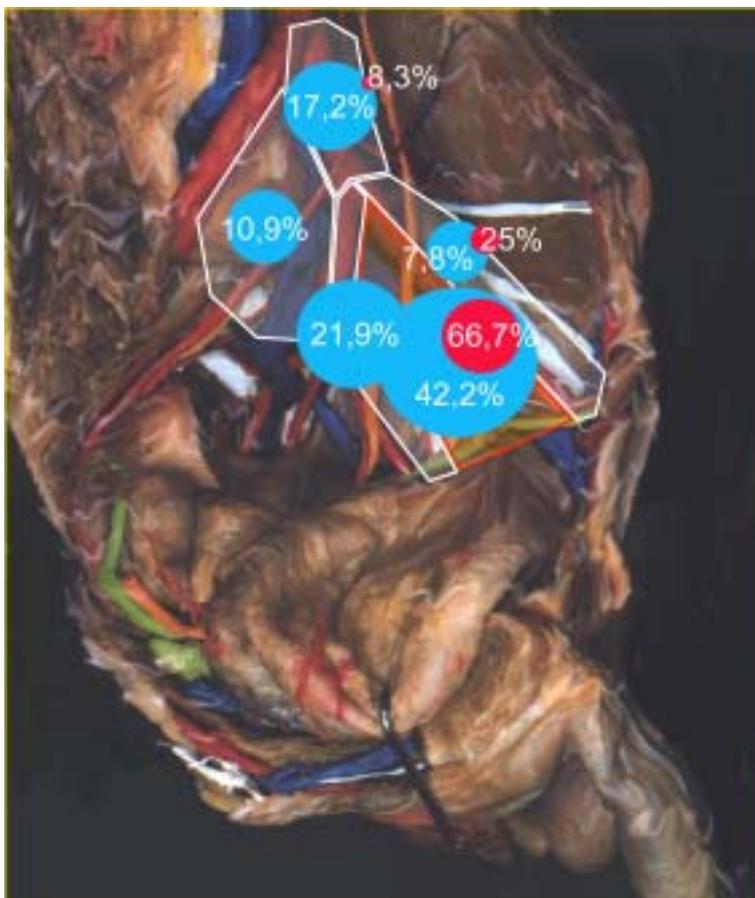


Abb. 11 Darstellung der Sentinel-Verteilung (blau) und Metastasenlokalisierung (rot)

weder in der präoperativen Bildgebung noch intraoperativ durch Messung mit der sterilen Gammasonde radioaktiv markierte Sentinels detektieren. Diese Patienten wurden erweitert pelvin lymphadenektomiert. Unter den 31 Patienten waren 8 (25,8%), bei denen sich Lymphknotenmetastasen nachweisen ließen.

Der präoperative PSA-Wert lag hier zwischen 8,7 und 289 ng/ml (Durchschnitt 78,3 ng/ml, SD 68,9ng/ml), das Gleason-Grading war in den Stanzbiopsien mit 3 bis 9 bestimmt worden.

9 der 12 extrahierten metastatischen Lymphknoten (75%) waren präoperativ als Sentinels detektiert worden und 4 (33,3%) lagen außerhalb des Standard-Lymphadenektomiegebietes bei der limitierten LND (Fossa obturatoria) im Bereich der externen Iliacalgefäße (3) und der Iliaca communis (1).

Damit ist die Anzahl der zusätzlich im Vergleich zur alleinigen Lymphadenektomie im Bereich der Fossa obturatoria gefundenen Lymphknotenmetastasen deutlich höher.

### 3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir haben im Zeitraum von November 2002 bis März 2004 31 Patienten mit stanzbiopsisch nachgewiesenem Prostatakarzinom laparoskopisch pelvin in Sentinel-Node-Technik lymphadenektomiert. 22 Patienten standen vor einer Radiatio der Prostata und wurden wegen ihres Risikoprofiles für lymphogene Metastasen operiert; 8 Patienten ohne Metastasennachweis wurden anschließend radikal prostatektomiert. Das bei Diagnose des Prostatakarzinoms bestimmte PSA lag bei durchschnittlich 37,87 ng/ml (2 – 289 ng/ml, SD 28,06 ng/ml), und das klinische Tumorstaging zwischen cT1c und cT3a.

17 der Patienten hatten nach anerkannten Risiko-Scores ein lymphogenes Metastasierungsrisiko von bis zu 5%, 14 Patienten von über 5% bis 38 %.

Die Markierung der Sentinels unter transrektal-sonografischer Kontrolle und die anschließende Fusions-Bildgebung mittels CT- und 3-dimensionalem Gamma-Scanner fand in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. med. Roland Bares, statt.

Die durchschnittliche Operationszeit lag bei 125 Minuten. Die Dauer der Hospitalisierung betrug durchschnittlich 4,6 Tage.

Es traten bei 2 Patienten mit einer Prostatitis und einer peritonealen Reizung als gering einzustufende Komplikationen auf. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 6,45%.

Während der 31 Eingriffe wurden insgesamt 600 Lymphknoten (6 – 43) chirurgisch entfernt, dies entspricht durchschnittlich 19,4 Lymphknoten pro Patient. Dabei fanden sich bei 8 Patienten (25,8%) unseres Kollektivs insgesamt 12 Lymphknotenmetastasen, von denen 4 (33,3%) außerhalb des limitierten Lymphadenektomiefeldes der Fossa obturatoria befanden.

10 der 12 Lymphknotenmetastasen waren als Sentinels aufgezeichnet worden. Außerhalb der Fossa obturatoria war nur eine Lymphknotenmetastase im Bereich der externen Iliacalgefäße nicht als Sentinel markiert.

#### 4. Diskussion

##### 4.1. Einfluss der Lymphadenektomie auf das Therapiekonzept

Von den als metastasenfrei bestimmten Patienten entschieden sich 8 zur radikalen Prostatektomie. Das präoperative PSA lag bei diesen Patienten bei durchschnittlich 31,33 ng/ml (SD 7,18 ng/ml). Der Gleason-Score lag bei 6,25 im Durchschnitt mit einer Standardabweichung von 0,56. In der postoperativen Histologie des Prostata-Präparates waren die Tumorstadien der Patienten mit sechsmal organbegrenzt (pT2b und pT2c) und zweimal organüberschreitend (einmal pT3a = Kapselüberschreitung und einmal pT3b = Samenblasen-infiltration) bestimmt worden.

Ohne vorangestellte Lymphadenektomie hätten wir Patienten mit diesem Risikoprofil nicht zu einem operativen Eingriff in kurativer Intention raten können.

Die übrigen Patienten ohne Metastasennachweis sowie die 8 Patienten mit histologisch verifizierter Metastasierung haben sich zu einer Radiatio lokal respektive im extended field (mit Bestrahlung der Lymphstrombahn des

Beckens) entschieden. Bei ihnen lag das durchschnittliche PSA bei 41,37 ng/ml (SD 37,91 ng/ml) und der Gleason-Score bei 6,62 (SD 1,12).

Ein Patient verstarb noch vor weiterer Therapie des Prostatakarzinoms auf Grund einer pulmonalen Erkrankung.

Durch die laparoskopische Lymphadenektomie konnte damit bei 13 von 22 bestrahlten Patienten das Bestrahlungsfeld auf die Prostata eingeschränkt werden, welches ohne vorangegangenes Lymphknotenstaging auf Grund des Risikoprofiles um die Beckenstrombahn hätte erweitert werden müssen. Damit konnten mögliche Nebenwirkungen der Radiatio, wie z.B. häufigere Stuhlfrequenz oder Lymphödem des Beines, für 59,1% unserer bestrahlten Patienten signifikant gesenkt werden.

#### 4.2. Die laparoskopische Sentinel-Lymphadenektomie im Vergleich zu bisherigen Operationstechniken

Der laparoskopische Eingriff besitzt ein geringeres Risiko für intra- und postoperative Komplikationen und Risiken als die offen-chirurgische Technik. Eine retrospektive Studie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf zeigte eine Komplikationsrate für die pelvine Lymphadenektomie (während radikaler Prostatektomie) von 4,2% für punktionspflichtige Lymphocelen und 1,4% für tiefe Beinvenenthrombosen bei 861 Patienten<sup>29</sup>. Eine Lymphocelen-Bildung bei der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie, wie sie zum Teil von anderen Autoren berichtet wurde<sup>30</sup>, war bei unseren Patienten nicht symptomatisch geworden. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass alle der aus der New Yorker Arbeitsgruppe vom Long Island Jewish Medical Center berichteten Lymphocelen asymptomatisch und nur computertomographische Nebenbefunde waren.

Größere Komplikationen dieser Art sind in unserem Patientenkollektiv nicht aufgetreten.

Auch andere Arbeitsgruppen konnten einen Vorteil für die Laparoskopie im Vergleich zur offen-chirurgischen Lymphadenektomie sehen<sup>31</sup>. Insgesamt liegt

diese Komplikationsrate von 6,45% liegt unter der anderer Zentren mit 9 - 11%<sup>32,33,34,35</sup> bei allerdings teils deutlich höheren berichteten Fallzahlen.

Die Vorteile liegen nicht nur in der geringeren Komplikationsrate, sondern auch in der verkürzten Hospitalisierungsdauer und Rekonvaleszenz. So liegt die Länge des stationären Aufenthaltes in unserem Kollektiv bei durchschnittlich 4,6 Tagen (SD 0,8 Tage); für die offene OP werden durchschnittlich 6,5 ±0,9 Tage angegeben. Ein Fakt, der heute im Zeitalter der DRG-Abrechnung im deutschen Gesundheitswesen zunehmend an Bedeutung gewinnt. Einschränkungen des täglichen Lebens, wie zum Beispiel die Begrenzung der Last, die ein Patient nach abdominalen Eingriffen für die Dauer von 6-8 Wochen heben darf, mussten unseren Patienten nicht beachten. Einzig ein Badeverbot bis zum Abschluss der epidermalen Wundheilung zur Vermeidung infektiöser Komplikationen wurde erteilt, was für alle Patienten als lediglich geringe Belastung empfunden wurde.

Aus der Mount Sinai School of Medicine wurden im Jahr 1999 zwar durchschnittliche Hospitalisierungszeiten von 1 Tag für die laparoskopische pelvine Lymphadenektomie angegeben<sup>36</sup>, jedoch wurde keine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt. Durch die fehlende intraprostatiche Injektion ist das Risiko für septische postinterventionelle Komplikationen damit ungleich geringer, was den deutlich verkürzten Aufenthalt erklärt.

Tab. 2 Literaturvergleich zu Komplikationsraten und OP-Techniken

Quelle	OP-Technik	Komplikationsrate[%]	Anzahl d. Lymphknoten	Häufigkeit d. Metastasen [%]	Anzahl Patienten
Stone et al. <sup>32</sup>	lap. modif.	2	9,3	7,3	150
	lap. ext.	35,9	17,8	23,1	39
Effert et al. <sup>47</sup>	lap. modif.	10	13	17,5	120
Allaf et al. <sup>37</sup>	offen ext.	11,9	11,6	3,2	2135
	offen modif.	8,9	8,9	1,1	1865
DiMarco et al. <sup>38</sup>	offen		5 bis 14		7036
Wawroschek et al. <sup>45</sup>	offen Sentinel	0	21,8	23,9	117
Jeschke et al. <sup>49</sup>	lap. Sentinel	7,1	4,7	12,7	71

Ein weiterer Vorteil liegt in der signifikant höheren Anzahl entfernter Lymphknoten bei der laparoskopischen im Vergleich zur offenen Operation. Mit

durchschnittlich 19,4 ist die Anzahl der entfernten Lymphknoten im Vergleich zu den Lymphknotenzahlen, wie sie bei der offen-chirurgischen Lymphadenektomie entfernt werden sehr hoch, auch im Vergleich mit den Zahlen großer Kliniken mit ausgewiesener Expertise bei der radikalen Prostatektomie, wie das Brady Urological Institute, Johns Hopkins University Baltimore. Hier wurden für die erweiterte offen-chirurgische Lymphadenektomie 11,6 im Vergleich zu 8,9 entfernte Lymphknoten bei limitierter Lymphadenektomie pro Patient angegeben<sup>37</sup>. Ein Grund für die deutlich geringere Anzahl ist, dass bei der Laparoskopie sämtliches Lymph-Fett-Gewebe bis zur Kreuzung des Ureters mit den Becken-Gefäßen und auch darüber auf Grund der besseren anatomischen Exposition sicher entfernt werden kann.

#### 4.3. Die onkologische Bedeutung der LPSLND

Die onkologische Bedeutung einer erweiterten Lymphadenektomie beim Prostata-Carcinom ist derzeit zwar noch umstritten<sup>38</sup>, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass durch die Entfernung auch metastatisch befallener Lymphknoten ein verlängertes rezidivfreies Überleben zu erreichen ist<sup>37,42,39</sup>.

Eine aktuelle Studie von Haas et al.<sup>40</sup> zeigt zwar, dass mit Hilfe zusätzlicher histologischen Untersuchungsmethoden (Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion: RT-PCR) eine höhere Sensitivität in der Entdeckung von Mikrometastasierungen des Prostatakarzinoms erreicht werden kann, die klinische Bedeutung dieser aufwendigen und zugleich recht kostenintensiven Untersuchungen ist jedoch noch nicht erwiesen.

Der prognostische Wert der Mikrometastasierung (allerdings in den Knochen) wurde schon 1999 von Weckermann, Wawroschek et al.<sup>41</sup> angezweifelt und Bader aus der Berner Arbeitsgruppe um Studer konnte im Jahre 2003 zeigen, dass eine lymphatische Metastasierung des Prostatakarzinoms in mindestens 2 Lymphknoten erst eine Prognoseverschlechterung bedeutet<sup>42</sup>. Man darf also

annehmen, dass eine Mikrometastasierung in einen pelvinen Lymphknoten kaum Einfluss auf Überleben oder progressionsfreies Überleben hat.

Die wichtigste Frage ist jedoch, ob das Fehlen von Tumorzellen in den Sentinels ein sicherer Indikator für das Nichtvorhandensein tumoröser Infiltrate in den anderen regionären Lymphknoten ist: also die Rate an falsch negativen Ergebnissen. Verschiedene Studien über Melanom- und Mamma-Karzinom-Operationen konnten eine Rate an falsch negativen Sentinel-Befunden von unter 1 bis maximal 5% zeigen<sup>13,43</sup>. Eine erste Prospektive Studie zum Follow-Up nach Sentinel-Lymphadenektomie ohne folgende axilläre Lymphknoten-Dissektion bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom zeigte kein axilläres Rezidiv bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 39 Monaten<sup>44</sup>.

Somit stellt die laparoskopische pelvine Sentinel-Lymphadenektomie ein geeignetes Instrument zum exakten Staging mit geringen Risiken und möglicherweise auch einen Eingriff mit kurativem Effekt dar.

#### 4.4. Die Vorteile der Sentinel-Technik

Unsere Daten zeigen erneut, dass es deutliche interindividuelle Unterschiede in der lymphatischen Drainage der Prostata bei den untersuchten Patienten gibt. Dieses Ergebnis bestätigt die Daten von Wawroschek et al. aus dem Jahr 2001<sup>45</sup>, Bastide et al aus 2004<sup>46</sup> und Jeschke et al. aus 2005<sup>49</sup>.

Im Vergleich mit der konventionellen laparoskopischen Lymphadenektomie – mit erweitertem Resektionsfeld oder limitiert – stellt sich die Anzahl der entfernten Lymphknoten höher dar. Hier werden durchschnittlich zwischen 17,8 bzw. 9,3 und 13 Lymphknoten entfernt<sup>32,47</sup>. Nach anatomischen Studien werden für eine aussagefähige Lymphadenektomie jedoch circa 20 entfernte Lymphknoten eingefordert<sup>48</sup>.

Damit sind die Anzahl der entfernten Lymphknoten und damit die onkologische Aussagekraft bei der Sentinel-Lymphadenektomie höher als bei den anderen offen-chirurgischen wie auch laparoskopischen Lymphadenektomieverfahren.

Jeschke et al. haben in diesem Jahr ihre Daten der laparoskopischen pelvinen Sentinel-Lymphadenektomie in Linz veröffentlicht<sup>49</sup>, wo sie zeigen konnten, dass Lymphknotenmetastasen zu 72.7% ausschließlich in radioaktiv markierten Sentinels außerhalb der Fossa obturatoria zu finden waren. Die von ihnen festgestellte Rate an Patienten mit lymphogener Metastasierung lag mit 12,9% deutlich unter der Rate in unserer Studie mit 25,8% bei allerdings erheblich niedrigerem durchschnittlichen PSA-Wert in der Studiengruppe mit 8,8 ng/ml im Vergleich mit unserem Kollektiv von 37,89ng/ml. Der deutliche Unterschied der Patientenkollektive insgesamt kommt durch den hohen Anteil an Patienten vor Bestrahlung in unserer Gruppe zustande. Auch nach Einteilung in risikoähnliche Subgruppen unserer Patienten ist auf Grund der dann zu geringen Patientenzahl ein direkter statistischer Vergleich mit den Linzer Daten (71 Patienten) nicht verlässlich möglich.

Im Vergleich mit den veröffentlichten Daten der Sentinel-Lymphadenektomie anderer Zentren zeigt sich insgesamt kein größerer Unterschied in der Verteilung der Sentinels unabhängig von verwendetem Tracer oder OP-Technik (Tab. 3).

Tab. 3 Vergleich der Ergebnisse mit Literaturdaten 1) Wawroschek et al.<sup>45</sup> 2) Jeschke et al.<sup>49</sup> 3) Takashima et al.<sup>22</sup> 4) unsere Daten; mit Anzahl der Patienten, Lokalisation der Sentinel-LN, verwendetem Tracer, OP-Technik, injizierter Dosis des Radionuklids, präoperativem PSA, Häufigkeit der Metastasierung und Anteil von Metastasen in Sentinels (Sensitivität)

	Pat.	obtu- rat.	iliacal ext.	iliacal int.	iliacal com.	praesacral (pararektal)	Tracer	OP	injiz. Dosis [MBq]	PSA	Metas- tasen [%]	Metas. in Sentinels [%]
1	117	14	26	17	-	3 (2)	99mTc- Nanocoll	offen	160 - 200	13,2	23,9	96
2	71	30	47	20	8	6	99mTc- Nanocoll	lap.	200	8,88	12,9	100
3	24	43	24	21	11	-	99mTc- Phytat	offen	80	25,9	12,5	k.A.
4	31	27	5	14	11	7	99mTc- Nanocoll	lap.	250	38,8	25,8	83,3

In unserer Studie zeigte sich eine geringere Sicherheit bei der Bestimmung von Lymphknotenmetastasen durch die Sentinel-Darstellung (2 von 12 Metastasen zeigten präoperativ und intraoperativ kein Uptake von Radionuklid, s. Tab. 1). Mögliche Ursachen hierfür können einerseits eine komplette Durchsetzung des

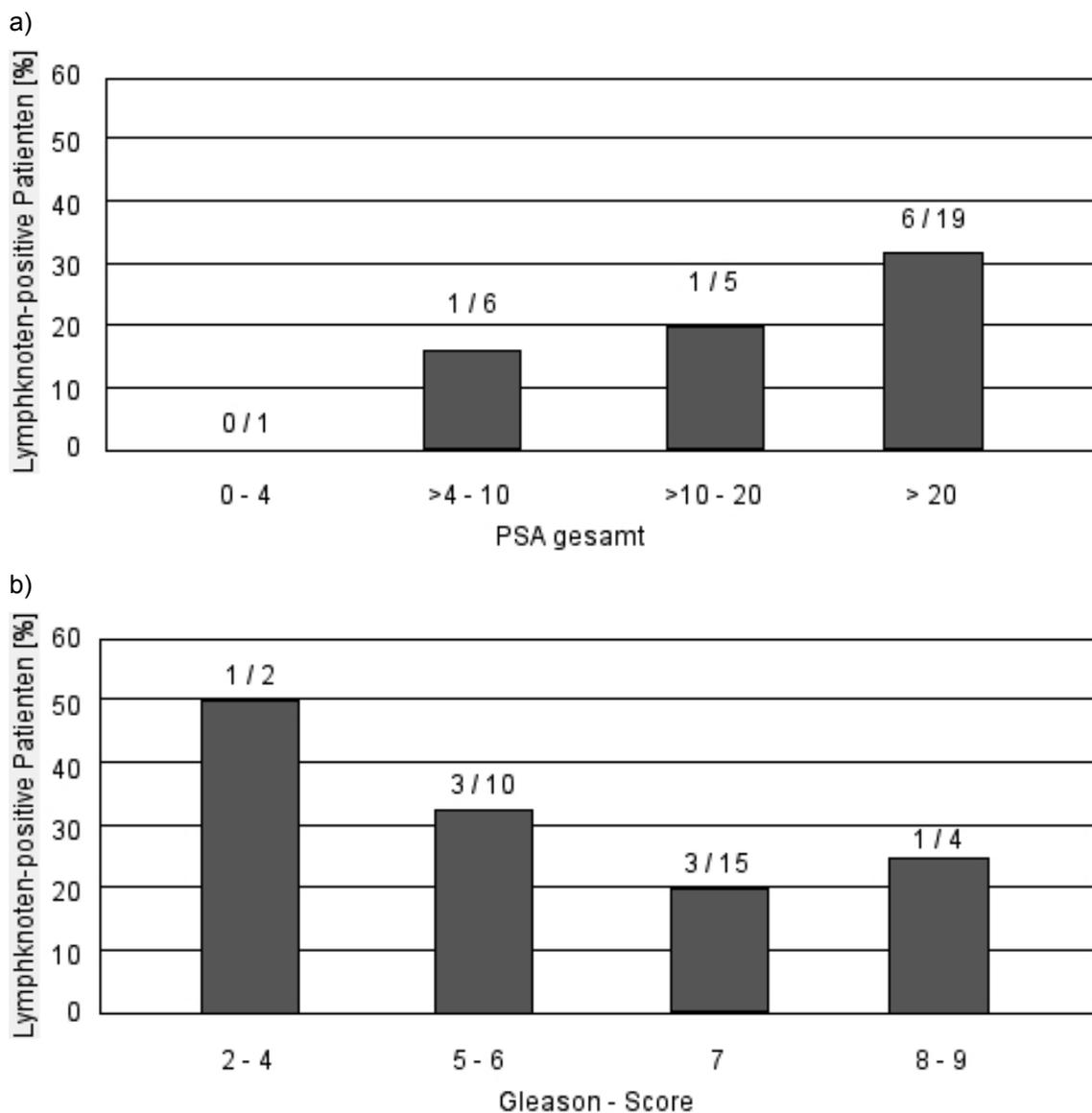
Lymphknotens oder der zuführenden Lymphbahnen mit Tumorgewebe, wodurch der Lymphknoten nicht mehr für den Transport von Lymphe und damit auch Radionuklid zur Verfügung stehen kann<sup>50</sup>, sein und andererseits eine nur sehr geringe Anreicherung von <sup>99m</sup>Tc-Nanocoll bei teilweiser Durchsetzung, was die Detektion unmöglich machen kann.

Weiterhin fällt auf, dass intraoperativ weniger Sentinels detektierbar sind als praeoperativ in der Fusionsbildgebung (48/64; 75%), jedoch auch zusätzlich markierte Lymphknoten intraoperativ im Vergleich zur präoperativen Darstellung auffindbar sind. Dies ist entweder durch den Weitertransport des Nuklids in nachgeschaltete Lymphknotenstationen, was wir bei einem Patienten in zwei aufeinander folgenden Bildserien feststellen konnten, oder die verwendete Messsonde MR100 pol.hi.tech<sup>©</sup> erklärbar. Der Kopf der Messsonde hat eine axiale Detektorfläche mit geringem Messradius (von Vorteil bei der exakten Definition eines Strahlers), was die Messung an der schrägen Beckenwand jedoch erschwert. In der Arbeit von Jeschke et al.<sup>49</sup> aus Linz wird auf die Messsonde mit 90% abgewinkelter Detektorfläche zur Messung an der Beckenwand gesondert hingewiesen. Weiterhin entsteht, gerade bei nicht exakt möglicher Sondenplatzierung, ein Messfehler durch das Fettgewebe zwischen Lymphknoten und Detektor, was bei einem Abstand von 2cm ein Auffinden eines Sentinels bei dem ohnehin nur geringen durchschnittlichen Uptake von 0,12% verhindern kann. Wir werden deshalb unsere OP-Technik durch die Veränderung der Messsonde dementsprechend verändern, um dieselbe hohe Sensitivität (96 – 100%) wie aus anderen Zentren berichtet zu erreichen.

Wenn man das Auftreten von Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit zur präoperativen PSA-Serumkonzentration betrachtet, kann man feststellen, dass mit steigendem PSA die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Filialisierung ebenfalls ansteigt [s. Tab. 4 a)], jedoch in Abhängigkeit zum Gleason-Score der Stanzbiopsie allein auch auf Grund der zu geringen Fallzahlen kein direkter Zusammenhang herstellbar ist [s. Tab 4 b)]. Im  $\chi^2$ -Test erweist sich der Zusammenhang von ansteigendem PSA mit zunehmender Filialisierung als signifikant mit  $p = 0,0108$  und es kann gezeigt werden, dass in unserer Studie der Gleason-Score keinen Einfluss auf das Vorkommen von

Lymphknotenmetastasen hat mit  $p = 0,3268$  .

Tab. 4 Anteil der Patienten mit Lymphknoten-Metastasen in Abhängigkeit von PSA-Wert (a) und Gleason-Score der Stanzbiopsie (b)



Die zur Operationsplanung angefertigten Fusionsbilder aus anatomischer und funktioneller Bildgebung erleichtern die intraoperative Auffindung der Sentinels. Hierin liegt ein Vorteil unserer Detektionsmethode, da Lymphknoten mit exakter Position in dreidimensionaler Darstellung identifiziert werden können. An anderen Zentren wurden konventionelle 2-dimensionale Lymphszintigrafie-Scans<sup>51,49,22</sup> präoperativ durchgeführt.

Eine Vielzahl verschiedener Tracer unterschiedlicher Charakteristiken in Teilchengröße und Uptake in Lymphknoten wurde und wird zur Darstellung des Lymphsystems verwendet<sup>24</sup>. Für die Lymphszintigrafie der Prostata werden vor allem Schwefelkolloid im amerikanischen Raum und Nanocoll<sup>®</sup> in Europa verwendet. Beide Substanzen zeigen ähnliche Eigenschaften als Tracer und bei der Darstellung der Prostata-Sentinelns.

Die Injektionstechnik der Nuklid-Tracer-Verbindung in die Prostata hat einen allenfalls geringen Einfluss auf die Darstellung der Sentinel-Lymphknoten. Nach den Daten von Wawroschek aus dem Jahr 2003<sup>52</sup> ist durch eine periphere Injektion in beide Prostata-Seitenlappen, ggf. durch eine zentrale Injektion in jede Seite erweitert, die bestmögliche Darstellung der Sentinelns reproduzierbar erreichbar. Eine Fehlinjektion ist durch die sonografisch kontrollierte Applikation des Nuklids praktisch ausgeschlossen. Auch die applizierte Menge bzw. Aktivität an Radionuklid beeinflusst die Darstellung nicht. Wir verwendeten durchschnittlich 250 MBq 99mTc-Nanocoll (Wawroschek 160-200MBq, Jeschke 200MBq, Takashima 80MBq) und können somit eine sichere Markierung der Lymphknoten erwarten.

Die Vorteile der Sentinel-Technik liegen also sicher in der höheren Sensitivität bei der Detektion von lymphatischen Filiae im Vergleich zur üblichen limitierten bzw. modifizierten Lymphadenektomie mit deutlich geringerer Morbidität im Vergleich zur erweiterten offen-chirurgischen und laparoskopischen Technik. Auch fanden sich Metastasen in Lokalisationen, die bei Standard-Eingriffen nicht entdeckt worden wären.

#### 4.5. Vergleich mit anerkannten Risiko-Scores

Durch die interindividuellen Unterschiede des präoperativen Stagings bei unseren Patienten, was das Ergebnis des Tastbefundes, die Gleason-Summe und die Höhe des PSA-Wertes betrifft, ist eine Zusammenfassung des Risikos für eine lymphogene Filialisierung und dann der Vergleich mit Durchschnittswerten nicht sinnvoll. Jedoch lassen sich nach Risiko-

Stratifizierung jedes einzelnen Patienten nach Partin im Vergleich untereinander zwei Hauptgruppen erkennen. Dies sind zum Einen die Patienten mit einem Risiko bis 5% und zum Anderen von über 5% für eine lymphogene Metastasierung. In beiden Subgruppen fanden sich jeweils 4 Patienten mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen.

Ein direkter Vergleich des individuellen Risikos für das Auftreten von Lymphknoten-Metastasen nach Partin und der Häufigkeit der Metastasierung in unserer Studie ist statistisch nicht sinnvoll, jedoch scheinen vor allem unter den Niedrig-Risiko-Patienten mehr bei Diagnose bereits metastasiert zu sein, als anzunehmen gewesen wäre. Dies entspricht auch den Erfahrungen anderer Zentren, die den Einfluss der Erweiterung der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom auf die Häufigkeit des Metastasennachweises untersucht haben<sup>53,18</sup>.

Somit liegt die angetroffene Häufigkeit, in der bei unserer Studie Metastasen in Lymphknoten angetroffen wurde, über der zu erwartenden Rate an N-positiven Patienten.

## 5. Zusammenfassung

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass durch die Kombination der laparoskopischen Operationstechnik mit ihrer geringen Komplikationsrate mit der Sentinel-Technik und der damit verbundenen höheren Sensitivität bei der Detektion lymphatischer Filiae außerhalb des Standard-Resektionsgebietes ein verlässliches und onkologisch aussagefähiges Instrument zum sicheren Staging beim Prostatakarzinom gegeben ist. Wichtig erscheint die Kombination aus präoperativer nuklearmedizinischer Bildgebung und intraoperativer Detektion mittels geeigneter Gamma-Sonde, um alle Sentinels sicher zu entdecken.

Es zeigten sich vor allem unter den Niedrigrisiko-Patienten mehr bei Diagnosestellung bereits metastasiert, als durch heute gebräuchliche und validierte Risiko-Scores anzunehmen gewesen wäre. Durch konsequentes Fortsetzen dieser Operationstechnik und weiterer Auswertung der Ergebnisse

sind die Risiko-Scores gegebenenfalls anzupassen. Das wäre ein weiterer Schritt zur Erhöhung der Qualität in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

Zusätzlich können durch die Lymphadenektomie sich als metastasenfrem erweisende Risikopatienten von einer Einschränkung des Bestrahlungsfeldes bei der perkutanen Radiatio und damit verbundener Senkung des Bestrahlungsrisikos profitieren.

Da Hinweise darauf bestehen, dass durch die weitestmögliche Resektion von Lymphknotenfiliae beim Prostatakarzinom eine Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens erreichbar ist, scheint die laparoskopische pelvine Sentinel-Lymphadenektomie nach unseren vorliegenden Daten zur Therapie des Prostatakarzinoms besser geeignet zu sein, als andere operative Verfahren zur Zeit.

---

## 6. Literaturübersicht

- <sup>1</sup> Statistisches Bundesamt, Jahresbericht 2003
- <sup>2</sup> Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH, Histological typing of Prostate tumours. International histological classification of tumours. No22. World Health Organisation. Geneva (1980)
- <sup>3</sup> Helpap B, Oehler U, Bollmann R: Das endokrin differenzierte Prostatakarzinom. Histologie und Immunhistochemie. Pathologe 11,1990: 18-24
- <sup>4</sup> Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration cooperative urological research group (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111: 58-63
- <sup>5</sup> Partin AW, Kattan MW, Subong MS, et al.: Combination of Prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological scale of localized prostate cancer: a multiinstitutional update. JAMA 277: 1445-1451, 1999
- <sup>6</sup> Graefen M et al.: International validation of a preoperative Nomogram for Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. JCO, Vol 20, No 15 (August 1), 2002: 3206-3212
- <sup>7</sup> Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from the June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Bull 1894, 4 297-323
- <sup>8</sup> Hellmann S: Natural history of small breast cancers. J Clin Oncol 1994, 12, 2229-34
- <sup>9</sup> Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. Cancer 1960, 13: 77-78
- <sup>10</sup> Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977. 39: 456-66
- <sup>11</sup> Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G, Combined testicular and foot lymphography in testicular carcinomas, Surg Gynecol Obstet 1966, 123: 10-14
- <sup>12</sup> Kett K, Varga G, Lukacs L: Direct lymphography of the breast. Lymphology 1970, 1: 3-12
- <sup>13</sup> Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992, 127: 392-99
- <sup>14</sup> Krg DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node of the breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993, 2: 335-339
- <sup>15</sup> Wurm TM, Eichhorn K, Corvin S, Anastasiadis AG, Bares R, Stenzl A: Anatomic-Functional Image Fusion Allows Intraoperative Sentinel Node Detection In Prostate Cancer Patients, AUA 2004
- <sup>16</sup> Weissbach, L & Boedefeld, EA: Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. J Urol 1987, 138:77-82

- 
- <sup>17</sup> Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R: The Sentinel Lymph Node Concept In Prostate Cancer – First Results of Gamma Probe-Guided Sentinel Lymph Node Identification. *Eur Urol* 1999;36:595-600
- <sup>18</sup> Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 Apr; 169(3): 1090
- <sup>19</sup> Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug; 168 (2): 514-8; discussion 518
- <sup>20</sup> Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith jr. ER, Wells N, Smith jr. JA: Randomized Prospective Evaluation of Extended versus Limited Lymph Node Dissection in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2003 Jan; 169, 145-8
- <sup>21</sup> Vogt H, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T, Kopp J, Dorn R, Gröber S, Heidenreich P: Sentinel lymph node diagnostic in prostate carcinoma: Part I: Technique and clinical evaluation. *Nuklearmedizin* 2002; 41:95-101
- <sup>22</sup> Takashima H, Egawa M, Imao T, Fukuda M, Yokoyama K, Namiki M: Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2004 Jun;171 (6 Pt 1):2268-71
- <sup>23</sup> Cortesi N et al., Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy, *Endoscopy* 1976, 8:33-34
- <sup>24</sup> Keshtgar MRS, Ell PJ: Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 26(1999) 57-76
- <sup>25</sup> Olmos RAV, Hoefnagel CA, Nieweg OE et al.: Lymphoscintigraphy in oncology: A rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med* 26 (suppl.)(1999)49-53
- <sup>26</sup> Wengenmair H, Kopp J, Vogt H, Wawroschek F, Grober S, Dorn R, Heidenreich P. Sentinel lymph node diagnosis in prostatic carcinoma: II. Biokinetics and dosimetry of <sup>99m</sup>Tc-Nanocolloid after intraprostatic injection. *Nuklearmedizin.* 2002 Apr;41(2):102-7
- <sup>27</sup> Brenner W, Ostertag H, Peppert E et al. Radiation exposure to the personnel in the operating room and in the pathology due to SLN detection with Tc-99m-nanocolloid in breast cancer patients. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 142-5
- <sup>28</sup> Kopp J, Wengenmair H, Heidenreich P. Starhlenexposition von Personal und Patient bei der Sentinel-Lymphonodektomie. In: Schlag PM (Hrsg.). *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.* Landsberg: ecomed 2001; 63-8
- <sup>29</sup> Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. S, Huland H, Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002, *Eur Urol.* 2003 Feb;43(2):113-8
- <sup>30</sup> Freid RM, Siegel D, Smith AD, Weiss GH. Lymphoceles after laparoscopic pelvic node dissection, *Urology* 1998 May;51(5A Suppl):131-4
- <sup>31</sup> Herrell SD, Trachtenberg J, Theodorescu D, Staging pelvic lymphadenectomy for localized carcinoma of the prostate: a comparison of 3 surgical techniques, *J Urol.* 1997 Apr;157(4):1337-9

- 
- <sup>32</sup> Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol.* 1997 Nov;158(5):1891-4
- <sup>33</sup> Lang GS, Ruckle HC, Hadley HR, Lui PD, Stewart SC, One hundred consecutive laparoscopic pelvic lymph node dissections: comparing complications of the first 50 cases to the second 50 cases, *Urology* 1994 Aug;44(2):221-5
- <sup>34</sup> Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P, Chodak G, Clayman RV, Hadley HR, Loughlin KR, Ruckle HC, Rukstalis D, Schuessler W, et al., Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection, *J Urol.* 1993 Feb;149(2):322-5
- <sup>35</sup> Doublet JD, Gattegno B, Thibault P, Laparoscopic pelvic lymph node dissection for staging of prostatic cancer, *Eur Urol.* 1994;25(3):194-8
- <sup>36</sup> Stone NN, Stock RG, Laparoscopic pelvic lymph node dissection in the staging of prostate cancer, *Mt Sinai J Med.* 1999 Jan;66(1):26-30
- <sup>37</sup> Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC, Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer, *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4
- <sup>38</sup> DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute, The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era, *ML J Urol.* 2005 Apr;173(4):1121-5
- <sup>39</sup> Schmid HP, Mihatsch MJ, Hering F, Rutishauser G: Impact of minimal lymph node metasatsis on long-term prognosis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 31(1997)11-16
- <sup>40</sup> Haas CJ, Wagner T, Wawroschek F, Arnholdt H, Combined application of RT-PCR and immunohistochemistry on paraffin embedded sentinel lymph nodes of prostate cancer patients. *Pathol Res Pract.* 2005;200(11-12):763-70
- <sup>41</sup> Weckermann D, Wawroschek F, Krawczak G, Haude KH, Harzmann R. Does the immunocytochemical detection of epithelial cells in bone marrow (micrometastasis) influence the time to biochemical relapse after radical prostatectomy? *R Urol Res.* 1999 Oct;27(5):285-90
- <sup>42</sup> Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE, Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003 Mar;169(3):849-5
- <sup>43</sup> Hsueh EC, Turner RR, Glass EC, Brenner RJ, Brennan MB, Giuliano AE: Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999, 189: 207-213
- <sup>44</sup> Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR: Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18: 2553-59
- <sup>45</sup> Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Hamm M, Harzmann R. Radioisotope guided pelvic lymph node detection for prostate cancer. *J Urol.* 2001 Nov(166):1715-9
- <sup>46</sup> Bastide C, Brenot-Rossi I, Garcia S, Dumas S, Anfossi E, Ragni E, Rossi D. Feasibility and value of the isotope sentinel node mapping technique in prostate cancer. *Prog Urol.* 2004 Sep;14(4):501-6

- 
- <sup>47</sup> Effert P, Boeckmann W, Wolff J, Jakse G, Laparoscopic lymphadenectomy in prostate carcinoma. Experiences with 120 patients, *Urologe A*. 1996 Sep;35(5):413-7
- <sup>48</sup> Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic, *J Urol*. 1996 Dec;156(6):1969-71
- <sup>49</sup> Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, Ziegerhofer J, Segal W, Janetschek G: Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection, *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1943-6
- <sup>50</sup> Kroon BK, Olmos RV, Nieweg OE, Horenblas S: Non-visualization of sentinel lymph nodes in penile carcinoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 May 5; [Epub ahead of print]
- <sup>51</sup> Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, Graf G, Heidenreich P, Harzmann R. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int*. 2003;70(4):303-10
- <sup>52</sup> Wawroschek F, Wengenmair H, Senekowitsch-Schmidtke R, Hamm M, Henke J, Schonberger T, Hauser A, Erhardt W, Harzmann R. Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics depending on different injection strategies. *Urol Res*. 2003 Jul;31(3):152-8
- <sup>53</sup> Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr., Wells N, Smith JA Jr.: Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003 Jan;(169):145-8

---

## Lebenslauf

Wolfgang Sturm

Geboren am  
In  
Familienstand

03. September 1970  
Ilmenau/Thüringen  
verheiratet seit 2005, keine Kinder

Schulbildung

09/77 – 07/87

Kalinin-Oberschule Geschwenda

09/87 – 07/89

Erweiterte Oberschule Goetheschule Ilmenau  
Abschluss: Hochschulreife

09/89 – 08/90

Wehrdienst

10/90 – 09/91

Pflegetätigkeit im  
Furtbachkrankenhaus Stuttgart

10/91 – 05/98

Studium der Humanmedizin an der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

12.05.1998

Ärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeit

07/98 – 06/99

Chirurgische Abteilung  
Kreisklinik Fürstfeldbruck  
CA Dr. P. Kauffmann

07/99 – 12/99

Urologische Universitätsklinik der LMU München  
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Dr. A. Hofstetter

01/00 – 08/00

Urologische Klinik Planegg  
CA Dr. G.M. Praetorius

09/00 – 08/02

Urologische Abteilung  
Diakonie Klinikum Stuttgart  
CA Dr. V. Laible

Seit 09/02

Urologische Universitätsklinik der Universität  
Tübingen  
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. A. Stenzl