

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE
Prostatakrebszentrum Hamburg

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. M. Graefen

Größe von Prostatakarzinom-Lymphknotenmetastasen: klinische Bedeutung für Diagnostik und Prognose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Fabian Anton Wolfgang Falkenbach
geboren am 20.05.1994 in Düren (Deutschland)

Hamburg 2023

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 25.04.2024

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Guido Sauter

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Lars Budäus

Inhaltsverzeichnis

1. PUBLIKATION (AKZEPTIERTES MANUSKRIFT)	4
2. TABELLEN UND ABBILDUNGEN (AUS DER PUBLIKATION).....	16
2. ERGÄNZENDE TABELLEN UND ABBILDUNGEN (AUS DER PUBLIKATION)	20
3. LETTER OF ACCEPTANCE.....	24
4. EINFÜHRUNG UND VORSTELLUNG DER PUBLIKATION.....	25
5. FAZIT	41
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	42
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	43
8. ZUSAMMENFASSUNG / ABSTRACT (DEUTSCH).....	48
9. ZUSAMMENFASSUNG / ABSTRACT (ENGLISCH).....	49
10. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER PUBLIKATION	50
11. DANKSAGUNGEN UND WIDMUNG.....	52
12. LEBENS LAUF	53
13. PUBLIKATIONS LISTE (AUSWAHL).....	54
14. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	56

1. Publikation (akzeptiertes Manuskript)

1 **Size of lymph-node metastases in prostate cancer patients**
2 **undergoing radical prostatectomy: Implication for imaging and**
3 **oncologic follow-up of 2705 lymph-node positive patients**
4

5 Fabian Falkenbach^a, Mykyta Kachanov^b, Sami-Ramzi Leyh-Bannurah^c, Tobias
6 Maurer^{a,d}, Sophie Knipper^a, Daniel Köhler^e, Markus Graefen^a, Guido Sauter^f, Lars
7 Budäus^a
8

9 a Martini-Klinik Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf,
10 Hamburg, Germany

11 b Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf,
12 Hamburg, Germany

13 c Prostate Center Northwest, Department of Urology, Pediatric Urology and Uro-
14 Oncology, St. Antonius-Hospital, Gronau, Germany

15 d Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf,
16 Hamburg, Germany

17 e Department for Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center
18 Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

19 f Department of Pathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf,
20 Hamburg, Germany
21
22

23 Corresponding Author:

24 **Prof. Dr. med. L. Budäus**

25 Martini-Klinik Prostate Cancer Center
26 University Hospital Hamburg-Eppendorf
27 Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

28 Phone: +49(0) 1522 28 47 472

29 Fax: +49(0) 40 50796859

30 E-mail: budaeus@uke.de
31
32

33 Disclosures: None.

34 Funding: None.

35 Word count(abstract): 247

36 Word count(main text): 2199

37 References: 29

38 Tables: 1 (suppl. 2)

39 Figures: 2 (suppl. 1)

40 Keywords(3-10, alphabetical order): pelvic lymph node dissection, micrometastases,
41 prostate cancer, radical prostatectomy, PSMA

42 **Abstract**
43

44 **Background**

45 Despite modern imaging modalities, lymph-node staging before radical prostatectomy
46 (RP) remains challenging in patients with prostate cancer (PCa). The visibility of lymph-
47 node metastases (LNMs) is critically influenced by their size.

48

49 **Objective**

50 This study aims to describe the distribution of maximal tumor diameters (i.e., size) in
51 LNMs of pN1-PCa at RP and its consequences on visibility in preoperative imaging
52 and oncological outcomes.

53

54 **Design, setting, and participants**

55 A total of 2705 consecutive patients with pN1-PCa at RP, harboring a cumulative 7510
56 LNMs, were analyzed. Descriptive and multivariable analyses addressed the risk of
57 micrometastases (MM)-only disease and the visibility of LNMs. Kaplan-Meier curves
58 and Cox analyses were used for biochemical recurrence-free survival (BCRFS)
59 stratified for MM-only disease.

60

61 **Results**

62 The median LNM size was 4.5mm (interquartile range (IQR): 2.0-9.0mm). Of 7510
63 LNMs, 1966 (26%) were MM (≤ 2 mm). On preoperative imaging, 526 patients (19%)
64 showed suspicious findings (PSMA-PET/CT: 169/344, 49%). In multivariable analysis,
65 prostate-specific antigen (PSA) (OR 0.98), age (OR 1.01), a Gleason score greater
66 than 7 at biopsy (OR 0.73), percentage of positive cores at biopsy (OR 0.36), and
67 neoadjuvant treatment (OR 0.51) emerged as independent predictors for less MM-only
68 disease ($p < 0.05$). Patients with MM-only disease compared to those harboring larger
69 LNMs had a longer BCRFS (median 60 versus 29 months, $p < 0.0001$).

70

71 **Conclusion**

72 Overall, 26% of LNMs were MM (≤ 2 mm). Adverse clinical parameters were inversely
73 associated with MM at RP. Consequently, PSMA-PET/CT did not detect a substantial
74 proportion of LNMs. LNM size and count are relevant for prognosis.

75

76 **Introduction**

77

78 Based on the limitations of conventional imaging[1, 2], clinical risk stratification before
79 radical prostatectomy (RP) is performed by using risk calculators and nomograms[3,
80 4]. Higher specificity of lymph-node metastasis (LNM) imaging prior to RP (up to 90%),
81 even in normal-sized lymph-nodes (LNs), can be achieved by PSMA-PET/CT.
82 However, the limited sensitivity (down to 40%) restricts the benefit as an upfront
83 staging procedure[5-8]. Reduced PSMA-tracer uptake due to lower prostate-specific
84 antigen (PSA, <10 ng/ml) and a lower Gleason score(<8)[9] partly explain the limited
85 sensitivity, especially in patients with a borderline indication for pelvic lymph-node
86 dissection (PLND). In contrast, specificity and sensitivity of 99% and 83%, respectively,
87 for nodal metastasis were reported in the high-risk population included in the recent
88 proPSMA-trial (although histological diagnosis confirmation was found only in 85/300
89 patients)[10]. In modern imaging, a minimum of 4.9 millimeters (mm) short-axis
90 diameter of LNM is required for a detection rate of 90% in PSMA-PET/CT[11].
91 Consequently, EAU-guidelines conclude that LNMs with a short-axis diameter of under
92 5 mm may be missed by PSMA-PET/CT[12], and hence, new risk calculators
93 incorporating PSMA-findings with improved area under the curve have been
94 proposed[13]. However, the size distribution of LNMs at RP and its impact on
95 diagnostic accuracy have not been described sufficiently so far. In detail, the prognostic
96 implications of micrometastasis (MM, LNM \leq 2 mm) and the chance of cure by RP with
97 PLND alone for favorable nodal disease are unclear[14-16]. A previous analysis at our
98 institution showed a gradual relationship between LNM size and biochemical
99 recurrence-free survival (BCRFS)[17].

100 Therefore, we hypothesized that many LNMs at RP are small and cannot be detected
101 by any upfront imaging. Therefore, this study assessed the distribution of LNM size
102 and its diagnostic and prognostic implications in a large cohort of patients who
103 underwent RP with PLND.

104

105 **Material and Methods**

106

107 **Patients**

108 Between January 2014 and December 2021, 2705 consecutive patients harbored pN1-
109 stage disease at RP with PLND. Nodal-negative patients were not included in this
110 analysis. Six patients were excluded for false documentation or harboring LNMs of
111 secondary malignancy. The indication for PLND was based on preoperative
112 nomograms[3, 12]. For PLND, an extended bilateral pelvic template was dissected.
113 Upfront imaging was performed in accordance with national and international
114 guidelines[12, 18]. In our institution, cN1 does not automatically trigger neoadjuvant
115 treatment. All patients provided informed consent for the procedures and data
116 analyses.

117

118 **Outcomes of interest**

119 First, this study describes the distribution of the maximal diameter (mm) of tumor
120 deposits in lymph-nodes (hereinafter, “LNM size”) within pN1-patients at RP with
121 PLND. Pre-/postoperative patient characteristics were prospectively collected within
122 our institutional database (FileMaker Pro 10; FileMaker, Inc., Santa Clara, CA, USA).
123 For precisely addressing tumor characteristics, the quantitative Gleason grading
124 system (score) and the absolute amount of Gleason patterns 3, 4, and 5 at RP were
125 included[19]. The pathological work-up of the LN material was previously described in
126 2014 and has not changed significantly since then[17]. In accordance with the common
127 nomenclature for breast cancer[20], micrometastasis was defined as any LNM with a
128 maximal diameter of 2 mm or less[21]. To account for multiple positive LN with different
129 sizes in one patient, we calculated the biggest LNM in every patient. The term
130 “micrometastases-only disease” (MM-only disease) described patients with one or
131 more LNMs with a maximal tumor diameter of 2 mm or less.

132 Preoperative imaging addressing cN1 was recorded on a per-patient basis. If external
133 imaging was available, a second reading by a dedicated uro-radiologist with more than
134 20 years of experience or an experienced nuclear medicine physician (for PET/CT)
135 was performed prior to RP and was prospectively documented. The cN1-information
136 of different imaging modalities was pooled.

137 For oncological outcomes, PSA recurrence was defined as a controlled postoperative
138 serum (PSA ≥ 0.2 ng/ml) and adjuvant radiotherapy as radiation therapy administered
139 within 180 days after RP. Adjuvant radiotherapy was performed with concomitant ADT
140 as standard of care. Patients with PSA persistence after RP were included.

141 142 **Statistical analysis**

143
144 The distribution of LNM size was graphically displayed, and the statistical significance
145 of differences in medians and proportions was calculated using Kruskal-Wallis and Chi-
146 squared tests. Kaplan-Meier plots graphically depict BCRFS with censoring at the time
147 of loss to follow-up. The log-rank test was used for survival distribution, and Cox
148 regression was used for BCRFS. Univariable and multivariable logistic regression
149 models addressed the relationship between preoperative clinical risk factors and the
150 prevalence of MM-only disease. For regression analysis, PSA, age, percentage of
151 positive cores at biopsy, maximum LNM size(mm), LNM count, and cancer volume(ml)
152 were coded continuously. Correspondingly, Gleason score at biopsy (Gleason score
153 of ≤ 7 vs. >7), neoadjuvant treatment (no vs. yes), D’Amico risk groups
154 (low/intermediate vs. high), clinical stage (cT1 vs. cT2 vs. \geq cT3), positive surgical
155 margin at RP (no vs. yes), and adjuvant radiotherapy (no vs. yes) were coded
156 categorically. The low- and intermediate-risk groups were pooled because of the low
157 prevalence of low-risk diseases. All tests were two-sided, with a significance level set
158 at $p < 0.05$.

159

160 For all statistical analyses, the R software environment for statistical computing and
161 graphics (R version 4.1.2(2021-11-01), R Foundation for Statistical Computing) was
162 used.

163
164

165 **Results**

166

167 **Patients' characteristics**

168

169 Among the 2705 pN1-patients analyzed, a median of 19 LNs per patient (interquartile
170 range (IQR): 14-27) and 2 LNMs per patient (IQR: 1-3) were removed. A median of 16
171 LNs (IQR: 11-22) per patient was analyzed by immunohistochemistry. Overall, 180367
172 LNs and 7510 LNMs were analyzed. 1759 patients (65%) presented with high-risk
173 disease and 916 (34%) with intermediate-risk disease prior to RP, according to
174 D'Amico [22]. The median PSA and age at RP were 9.4 ng/ml (IQR: 4.7-17.4 ng/ml)
175 and 64.7 years (IQR: 60-70 years), respectively. To improve surgical resectability or
176 bridging time to RP, nearly one-quarter of the patients (724/2705, 27%) received
177 neoadjuvant androgen deprivation therapy (ADT).

178

179 **Size**

180 The median LNM size was 4.5 mm (IQR: 2.0-9.0 mm). Tabulating the distribution of
181 LNM size according to incidence reveals a maximum of 2-3 mm (Figure 1). Of 7510
182 LNMs, 1966 (26%) were MM (≤ 2 mm) and 4055 (54%) were smaller than 5 mm. Only
183 1639 of 7510 LNMs (22%) had a diameter >10 mm. Interestingly, stratified by pT2
184 stage, PSA <10 ng/ml, and Gleason score <8 , at least one MM was recorded in
185 200/278(72%), 826/1424(58%), and 973/1597(61%) patients, respectively. In
186 multivariable analysis, PSA (OR 0.98, CI 0.98-0.99), age at RP (OR 1.01, CI 1.00-
187 1.03), Gleason score >7 at biopsy (OR 0.73, CI 0.61-0.86), percentage of positive
188 cores at biopsy (OR 0.36, CI 0.26-0.48), and neoadjuvant treatment (OR 0.51, CI 0.41-
189 0.63) emerged as independent predictors for less MM-only pN1-disease ($p <0.05$) on
190 the basis of preoperative information. Accordingly, high-risk disease prior to RP based
191 on the D'Amico groups was associated with less MM-only disease (OR 0.59, CI 0.40-
192 0.56, $p <0.001$). In addition, a palpable tumor before surgery predicted less MM-only
193 disease (OR 0.69, CI 0.69-0.97, $p <0.05$). Supplementary Table 2 provides a tabular
194 overview of this regression model.

195 **Visibility**

196 On preoperative imaging, 526 of 2705 patients (19%) showed suspicious findings
197 (cN1). In total, 344 men were staged by PSMA-PET/CT, and of these, 169 men (49%)
198 showed cN1. The overall detection rate of cN1 stratified for individual LNMs was size-
199 dependent. For instance, in the cohort of LNM of 1 mm, cN1 was diagnosed in 5%
200 (27/552), while imaging in the cohort of LNM of >20 mm was positive in 67% (74/109)
201 of patients prior to RP. In subgroup analysis for MM-only disease, PSMA-PET/CT was

202 able to detect cN1 in 27% (20/74) of patients. In the cohort with PSA \leq 10 ng/ml and
203 low Gleason score $<$ 8, PSMA-PET/CT had a mediocre detection rate for cN1-disease
204 in 10 of 25 patients (40%; median LNM size here: 3.5 mm, IQR: 2.0-4.8 mm).

205 **Oncological outcomes**

206

207 Follow-up data such as biochemical recurrence or death were available for 2454/2705
208 patients (91%). The median follow-up period was 37 months (IQR: 14-61 months). The
209 median BCRFS among all included patients was 39 months (IQR: 35-43 months). A
210 gradual decrease of BCRFS was observed with rising LNM size and count (suppl.
211 Figure 3). A significant BCRFS benefit for MM-only disease was observed (Figure 2).
212 In detail, the median BCRFS was 60 months for MM-only disease versus 29 months
213 for patients with LNM $>$ 2 mm ($p < 0.0001$). In multivariable Cox regression analysis,
214 LNM size (HR 1.01 per mm, CI 1.00-1.02) and count (HR 1.03 per LNM, CI 1.01-1.05),
215 PSA at RP (HR 1.00, CI 1.00-1.01), and local advanced disease (HR for pT3: 1.51, CI
216 1.19-1.92) were significant predictors of longer BCRFS ($p < 0.05$). In contrast, age at
217 RP, neoadjuvant treatment, adjuvant radiotherapy, and bilateral-pN1 were not
218 significant predictors. Supplementary Table 3 provides a tabular overview of this
219 regression model. However, the proportional hazard function assumption could not be
220 verified for all variates, i.e., LNM count, which limits the used Cox regression model.

221

222 **Discussion**

223 The diagnostic accuracy of a given test is often reported based on its detection rates,
224 sensitivity, and specificity. However, the pre-test probability, expressed by LNM
225 incidence and size, is crucial to reporting detection rates. Therefore, the distribution of
226 LNM sizes in a cohort provides the benchmark criteria for the true diagnostic accuracy
227 of a test.

228 Specifically, the LNM size at RP is often small (median 4.5 mm), and in one-quarter of
229 patients, there are MMs (\leq 2 mm, 26%). Jilg et al. reported a minimum of 4.9 mm for a
230 detection rate of 90% by PSMA-PET/CT[11]. Similarly, our initial experiences in PSMA-
231 PET/CT revealed median sizes of detected versus undetected LNM of 13.6 mm and
232 4.3 mm, respectively[23]. Accordingly, the size distribution indirectly confirmed the
233 findings of studies comparing LN staging using PSMA-PET/CT versus PLND. For
234 example, in this analysis, 54% of LNMs (4055/7510) had a maximum tumor diameter
235 of 5 mm. Therefore, based on the 4.9 mm threshold for PSMA-PET/CT, approximately
236 half of LNMs in an all-comer population may be detected by upfront PSMA-PET/CT.
237 Additionally, accounting for smaller LNMs that are detected by upfront PSMA-PET/CT
238 at much lower rates, it might be expected that detection rates of roughly above 50%
239 would be achieved. Interestingly, Esen et al. reported a detection rate of 53% in a
240 recent retrospective series[24]. Similarly, two meta-analyses by Stabile et al.[25] and
241 Tu et al.[26] established similar sensitivity rates for LNM of 58% and 63%, respectively.

242 In addition to size, other factors also influence the visibility of LNM. For example, recent
243 PSMA-PET/CT data confirmed the relationship between higher pT-stage and higher
244 Gleason score/cancer volume and visibility[9, 11]. Subsequently, a high proportion of
245 high-risk patients, in whom larger LNM are more common, automatically improves the
246 accuracy of reported imaging studies. Therefore, one strength of this study is the
247 inclusion of all pN1-patients (35% low-/intermediate-risk) in a large consecutive cohort.
248 This allowed for the assessment of the diagnostic performance of modern imaging
249 modalities. As demonstrated in this real-world data, surgical staging by PLND remains
250 the gold standard[12].

251 Within all pN1-patients, LNM size and count correlated with a shorter BCRFS in
252 general and in MM-only disease in particular. This confirms a rather gradual rather than
253 dichotomic progression of pN1-disease, as previously shown by Wilzcak et al.[17].
254 While the prognostic implications of any nodal-positive disease are undisputed, it can
255 be hypothesized that some patients with low nodal metastatic burden are those in
256 whom the curative effect of PLND is most realistic, as the plateau of the Kaplan-Meier
257 curve in this study and other studies suggest[15, 27]. Prospective studies such as the
258 PREDICT trial (NCT04269512) are necessary to assess the oncological value of
259 PLND.

260 Despite its strengths, the current analysis was not devoid of limitations. First, only
261 patients with localized or limited metastatic disease were referred for surgery (M1 in
262 2% of patients). Second, this comparative analysis was limited to only pN1-disease,
263 and a comparator cohort was missing. Therefore, comparisons, especially of the
264 BCRFS, and predictive power were highly limited. Third, LNM size is largely dependent
265 on the pathological work-up, and in-vivo (i.e., imaging) vs. ex-vivo (i.e., pathology)
266 measurements could not be equated due to several reasons, such as dehydration of
267 specimens. However, the study results were consistent with other series[13, 16, 23].
268 Fourth, cancer-deposits in the LN are often not homogeneously distributed within the
269 LN; therefore, measurements of size are prone to interobserver variability[21]. There
270 was no second-review of the LNM size for this analysis, and the size of LNs in patients
271 without cancer was not assessed. However, the continuity of results with prior analyses
272 at our institution further suggests the high stability of pathological procedures and
273 reporting. Fifth, due to the abovementioned limited value of conventional and other
274 PET imaging in nodal staging[28], the cN1-vs.-pN1 analysis is only useful in men
275 staged with PSMA-PET/CT. Further analysis with more men staged by PSMA-PET is,
276 therefore, necessary.

277 To conclude, diligent surgery and pathological work-up will most likely remain the
278 cornerstones of prognostic risk assessment despite advances in molecular imaging.

279

280 **Conclusion**

281

282 A significant number of patients harbor small LNMs and MMs. Based on their size,
283 these small LNMs are generally not well detected by imaging. Interestingly, those

284 patients in whom the indication for PLND is discussed the most are the ones who
285 benefit the least from (molecular) upfront imaging since they tend to have often smaller,
286 and therefore poorly visible, LNMs. Patients with low LNM size and count have a better
287 prognosis than other pN1-patients.

288

289

290

291 **Authors' Contribution**

292

293 Protocol/project development: Budäus, Falkenbach

294 Data collection or management: Falkenbach, Budäus, Köhler, Sauter

295 Data analysis: Falkenbach, Budäus, Leyh-Bannurah, Knipper

296 Manuscript writing/editing: Kachanov, Budäus, Leyh-Bannurah, Sauter,

297 Graefen, Maurer, Köhler, Knipper

298 **References**

299

300 [1] Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, Piert M, Davenport MS, Ahdoot MA, et al.
301 Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph
302 node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol.* 2020;9:1415-27.

303 [2] Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The
304 diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with
305 prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63:387-95.

306 [3] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated
307 nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing
308 extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores.
309 *Eur Urol.* 2012;61:480-7.

310 [4] MSKCC. Pre-Radical Prostatectomy Nomogram.

311 [5] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al.
312 Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to
313 Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate
314 to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;195:1436-43.

315 [6] Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML,
316 et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for
317 detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of
318 recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int.*
319 2020;125:206-14.

320 [7] Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, et al. A Phase 2/3
321 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane
322 Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). *J Urol.*
323 2021;206:52-61.

324 [8] Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, Meijer D, van der Voorn JP, Nieuwenhuijzen
325 JA, et al. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic
326 lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol*
327 *Imaging.* 2021;48:509-20.

328 [9] Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. (68)Ga-
329 PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the
330 intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*
331 2017;44:941-9.

332 [10] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-
333 specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-
334 intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study.
335 *Lancet.* 2020;395:1208-16.

336 [11] Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck TI, Reichel K, Krönig M, et al. Detection Rate of
337 (18)F-Choline PET/CT and (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for Prostate Cancer Lymph
338 Node Metastases with Direct Link from PET to Histopathology: Dependence on the Size of
339 Tumor Deposits in Lymph Nodes. *J Nucl Med.* 2019;60:971-7.

340 [12] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis
341 M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part
342 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79:243-62.

343 [13] Meijer D, van Leeuwen PJ, Roberts MJ, Siriwardana AR, Morton A, Yaxley JW, et al.
344 External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission
345 Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph-
346 node Metastases: an International Multicenter Study. *Eur Urol.* 2021;80:234-42.

347 [14] Mandel P, Rosenbaum C, Pompe RS, Steuber T, Salomon G, Chun FK, et al. Long-term
348 oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy

349 and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World Journal of Urology*.
350 2017;35:1833-9.

351 [15] Ledezma RA, Negron E, Razmaria AA, Dangle P, Eggener SE, Shalhav AL, Zagaja GP.
352 Robotic-assisted pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency of nodal
353 metastases and oncological outcomes. *World Journal of Urology*. 2015;33:1689-94.

354 [16] Yaxley JW, Dagher J, Delahunt B, Egevad L, Srigley J, Samaratunga H. Reconsidering
355 the role of pelvic lymph node dissection with radical prostatectomy for prostate cancer in an
356 era of improving radiological staging techniques. *World Journal of Urology*. 2018;36:15-20.

357 [17] Wilczak W, Wittmer C, Clauditz T, Minner S, Steurer S, Büscheck F, et al. Marked
358 Prognostic Impact of Minimal Lymphatic Tumor Spread in Prostate Cancer. *Eur Urol*.
359 2018;74:376-86.

360 [18] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie
361 Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL2021.

362 [19] Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical Utility of
363 Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *European*
364 *Urology*. 2016;69:592-8.

365 [20] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection
366 versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a
367 phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:297-305.

368 [21] Conti A, Santoni M, Burattini L, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Galosi AB, et al. Update
369 on histopathological evaluation of lymphadenectomy specimens from prostate cancer patients.
370 *World Journal of Urology*. 2017;35:517-26.

371 [22] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.
372 Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or
373 interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280:969-74.

374 [23] Budäus L, Leyh-Bannurah S-R, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial
375 Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to
376 Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2016;69:393-6.

377 [24] Esen T, Falay O, Tarim K, Armutlu A, Koseoglu E, Kilic M, et al. (68)Ga-PSMA-11
378 Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging
379 Before Radical Prostatectomy: Central Review of Imaging and Comparison with
380 Histopathology of Extended Lymphadenectomy. *Eur Urol Focus*. 2021;7:288-93.

381 [25] Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, de Angelis M, Barletta F, et al. Can
382 Negative Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed
383 Tomography Avoid the Need for Pelvic Lymph Node Dissection in Newly Diagnosed Prostate
384 Cancer Patients? A Systematic Review and Meta-analysis with Backup Histology as Reference
385 Standard. *Eur Urol Oncol*. 2022;5:1-17.

386 [26] Tu X, Zhang C, Liu Z, Shen G, Wu X, Nie L, et al. The Role of (68)Ga-PSMA Positron
387 Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in
388 Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front*
389 *Oncol*. 2020;10:1365.

390 [27] Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic
391 Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European Urology*. 2009;55:1251-65.

392 [28] Mena E, Black PC, Rais-Bahrami S, Gorin M, Allaf M, Choyke P. Novel PET imaging
393 methods for prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2021;39:687-99.

394

2. Tabellen und Abbildungen (aus der Publikation)

Tables & Figures

Age at RP, years	median, IQR	64.7	[60-70]
PSA at RP, ng/mL	median, IQR	9.4	[4.7 -17.4]
Risk Group prior RP (D'Amico)			
Low	n, %	30	[1]
Intermediate	n, %	916	[34]
High	n, %	1759	[65]
pT Stage at RP (AJCC 2002)			
pT2	n, %	278	[10]
pT3a	n, %	668	[25]
pT3b	n, %	1702	[63]
pT4	n, %	57	[2]
Gleason Score at RP			
≤6	n, %	1 [#]	[0]
3+4	n, %	306	[11]
3+4 TG 5	n, %	237	[9]
4+3	n, %	298	[11]
4+3 TG 5	n, %	755	[28]
8	n, %	15	[1]
9-10	n, %	1093	[40]
LN count, <i>n per patient</i>	median, IQR	19	[14-27]
Low-risk*	median, IQR	19	[13-28]
Intermediate-risk*	median, IQR	20	[14-27]
High-risk*	median, IQR	23	[17-31]
LNM count, <i>n per patient</i>	median, IQR	2	[1-3]
1	n, %	1313	[49]
2	n, %	491	[18]
3	n, %	324	[12]
≥4	n, %	577	[21]
Surgical margins			
Negative	n, %	1198	[44]
Positive	n, %	1500	[55]
Rx	n, %	7	[0]
Lymph-vessel invasion	n, %	1513	[56]
Neoadjuvant Treatment	n, %	724	[27]
Kind of surgery			
Open RP	n, %	1799	[67]
Robot-assisted RP	n, %	906	[33]
Follow-up, months	median, IQR	37	[14 -61]
Patients with Follow-up[†]	n, %	2454	[91]
Patients with adjuvant therapy	n, %	1046	[39]

Table 1: Baseline characteristics of the patients (n=2705)

AJCC = American Joint Committee on Cancer. PSA = prostate-specific antigen. RP = radical prostatectomy. TG= tertiary (Gleason) grade. LN= lymph node. LNM = lymph node metastasis. * Risk group according D'Amico prior RP. # The only patient with Gleason 6 disease underwent surgery after prior local therapy of the prostate. † Follow-up is defined at least one responded questionnaire after discharge. Adjuvant therapy was defined as adjuvant radiotherapy with concomitant ADT.

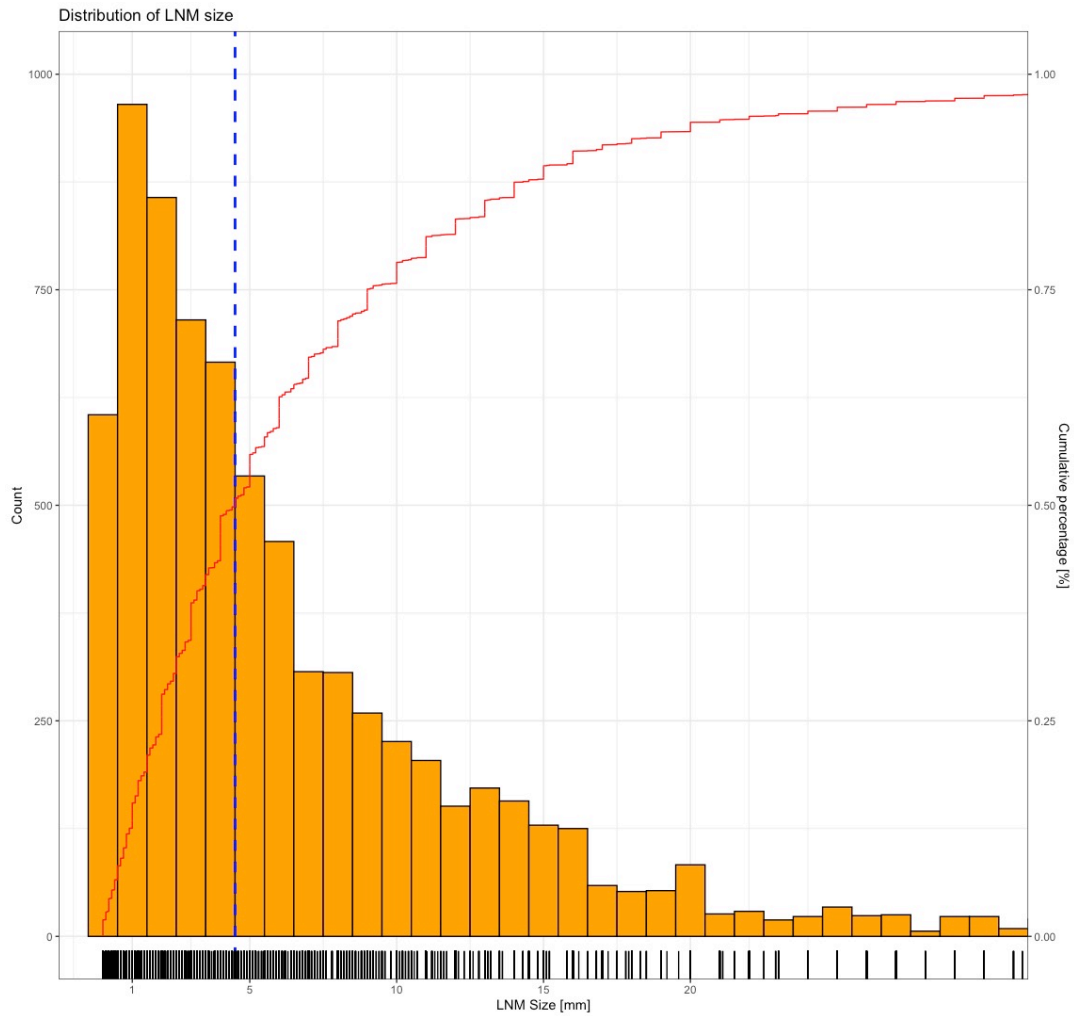


Figure 1: Histogram and rug plot of LNM count according to size (individual and cumulative size distribution, n=2705)
 Blue line = median size of LNM; red line = cumulative percentage of LNM with the size or smaller (i.e. 75% of all LNM are 10mm or smaller). The count (orange bars) is reported in absolute numbers and the cumulative percentage (red line) as a percentage (%).

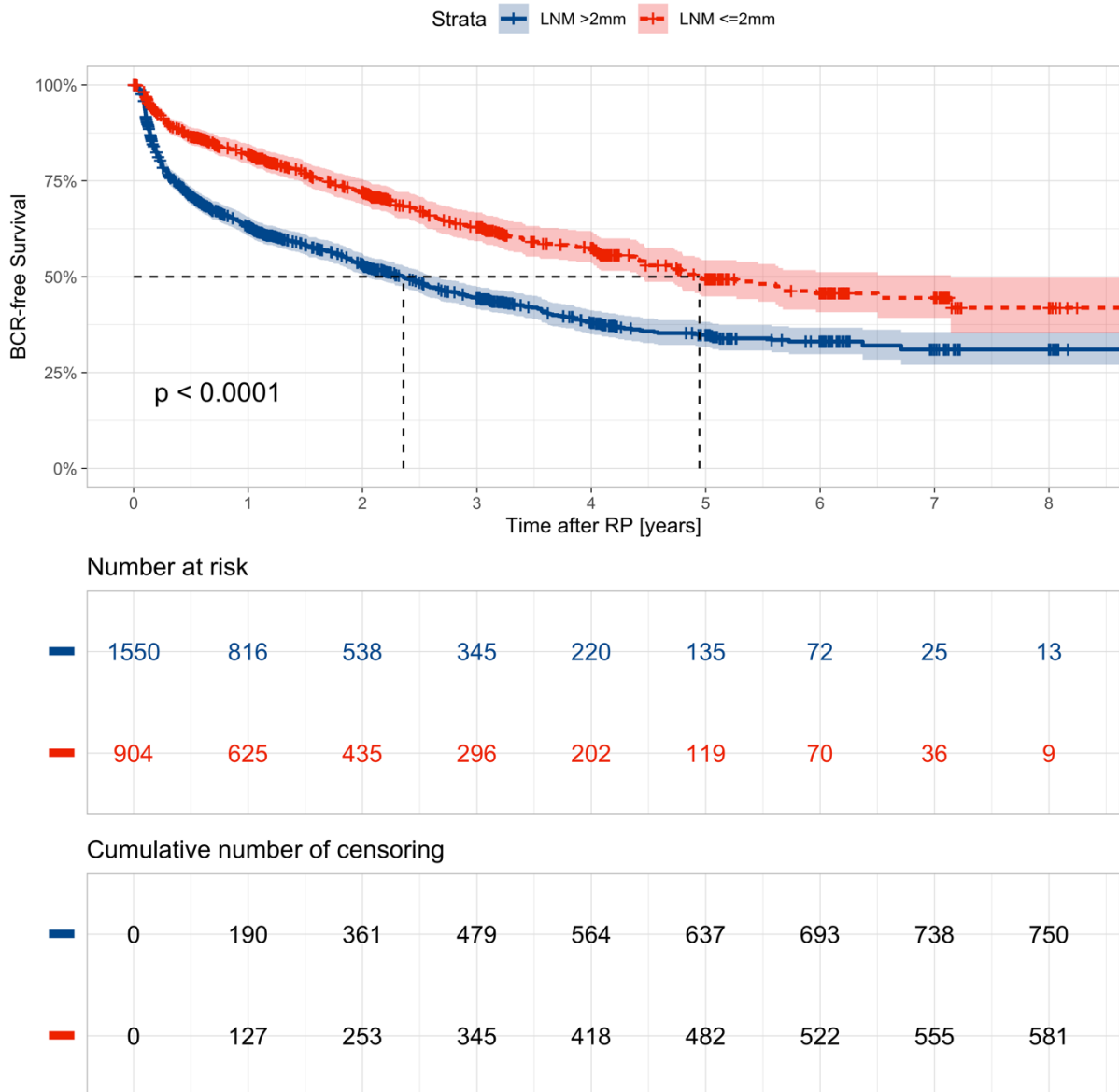


Figure 2: Kaplan-Meier analyses depicting biochemical recurrence-free survival rates in 2454 patients (all patients with follow-up) treated with RP, subdivided by patients with micrometastases-only (LNMs ≤ 2 mm) versus patients with at least one LNM > 2 mm.

2. Ergänzende Tabellen und Abbildungen (aus der Publikation)
(Supplementary Material)

Variables	Univariable log. regression model				Multivariable log. Regression model			
	OR	CI 2.5%	CI 97.5%	p-value	OR	CI 2.5%	CI 97.5%	p-value
PSA (cont.)	0.99	0.98	0.99	<0.001	0.98	0.98	0.99	<0.001
Age (cont.)	1.02	1.01	1.03	<0.01	1.01	1.00	1.03	<0.05
Gleason at Bx								
GG ≤7	<i>Ref.</i>							
GG >7	0.58	0.50	0.68	<0.001	0.73	0.61	0.86	<0.001
% pos. cores (cont.)	0.22	0.17	0.30	<0.001	0.36	0.26	0.48	<0.001
Neoadjuvant Treatment								
No	<i>Ref.</i>							
Yes	0.46	0.38	0.55	<0.001	0.51	0.41	0.63	<0.001
D'Amico								
Low/ Intermediate*	<i>Ref.</i>							
High	0.47	0.40	0.56	<0.001				
Clinical Stage								
cT1	<i>Ref.</i>							
cT2	0.76	0.64	0.89	<0.001	0.82	0.69	0.97	<0.05
≥ cT3	0.44	0.30	0.62	<0.001	0.79	0.54	1.15	0.23

Table 2: Uni- and multivariable logistic regression models predicting MM-only disease within pN1-patients with information prior RP / imaging (n=2705)

OR= Odds ratio. CI= confidence interval. Ref. = Reference. RP = radical prostatectomy, PSA = prostate-specific antigen. *The risk groups of low / intermediate were pooled because of the low prevalence of low-risk disease. Furthermore, risk groups were excluded for multi-regression analysis presented here to avoid double inclusion of PSA, cT-Stage and Gleason group. However, in a separate multivariable logistic regression model with age, neoadjuvant treatment and percentage of positive cores, high-risk group remained a significant predictor (OR 0.59, CI 2.5%: 0.49, CI 97.5%: 0.69; p<0.001).

Variables	Univariable Cox regression				Multivariable Cox regression			
	HR	CI 2.5	CI 97.5	p-value	HR	CI 2.5	CI 97.5	p-value
Max. LNM size, mm (cont.)	1.03	1.02	1.03	<0.001	1.01	1.00	1.02	<0.05
LNM count (cont)	1.07	1.05	1.08	<0.001	1.03	1.01	1.05	<0.01
Bilateral LNM	1.36	1.2	1.54	<0.001	0.97	0.84	1.13	0.69
PSA at RP (cont.)	1.01	1.00	1.01	<0.001	1.00	1.00	1.01	<0.001
Age at RP (cont.)	0.99	0.99	1.00	0.14				
<i>Cancer Volume at RP, ml (cont.)</i>								
Gleason Pattern 3	0.97	0.96	0.99	<0.001	0.96	0.94	0.98	<0.001
Gleason Pattern 4	1.03	1.02	1.03	<0.001	1.02	1.01	1.03	<0.001
Gleason Pattern 5	1.02	1.01	1.02	<0.001	1.00	1.00	1.01	0.39
pT Stage (AJCC)								
pT2	<i>Ref.</i>							
pT3	1.87	1.48	2.36	<0.001	1.51	1.19	1.92	<0.001
pT4	2.54	1.66	3.89	<0.001	1.43	0.9	2.27	0.13 [#]
PSM	1.12	1	1.27	0.06				
Neoadjuvant Treatment	1.09	0.95	1.24	0.23				
Adj. Radiotherapy*	1.08	0.95	1.21	0.24				

Table 3: Uni- and multivariable Cox regression models predicting biochemical recurrence-free survival after RP (n=2454, all patients with follow-up)

HR = Hazard ratio. CI = confidence interval. Ref. = Reference. RP = radical prostatectomy. PSA = prostate-specific antigen. LN = lymph-node. LNM = lymph node metastasis. PSM = positive surgical margin. * Defined as radiation therapy within 180 days after RP. # Due to limited number of patients with pT4 (51 patients with pT4 and follow-up).

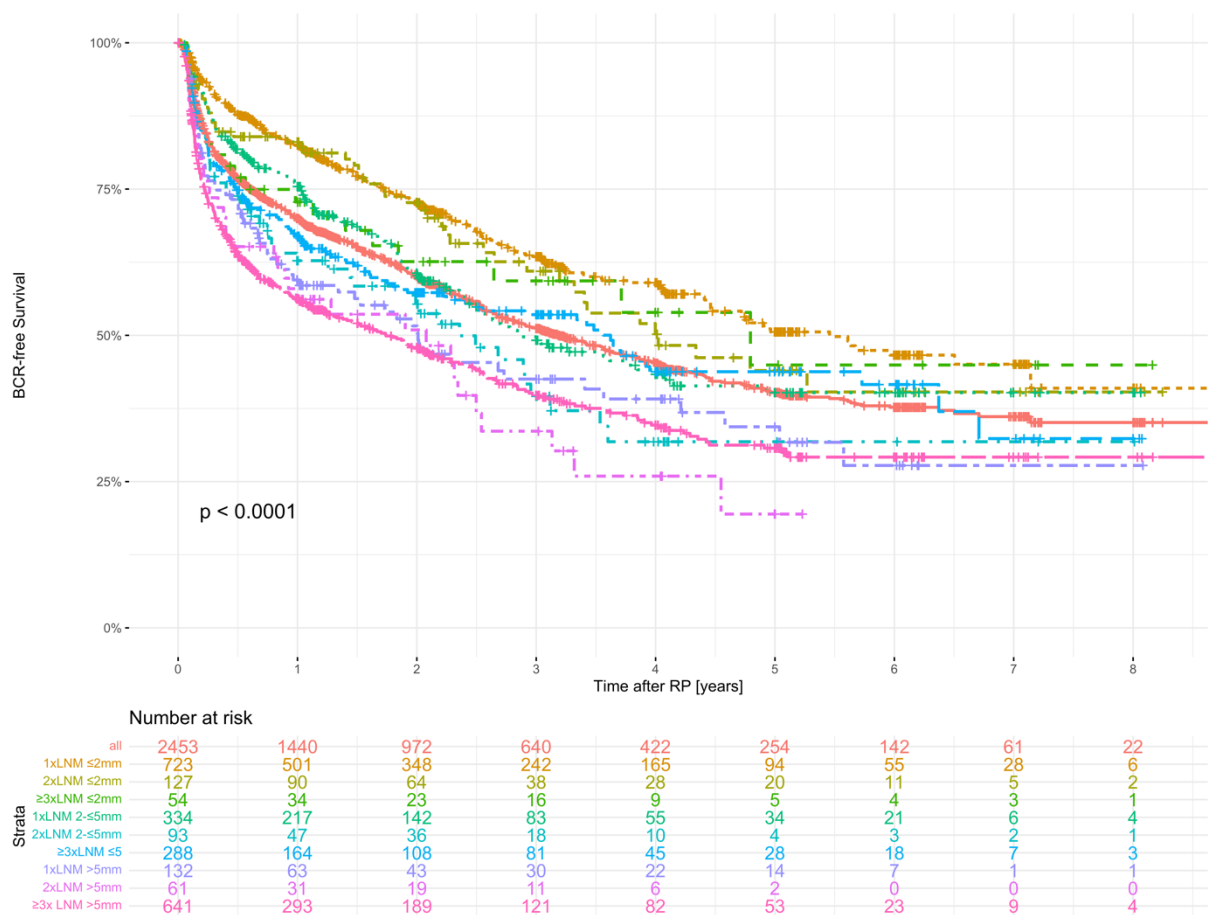


Figure 3: Kaplan-Meier curves depicting biochemical recurrence-free survival rates in 2454 patients (all patients with follow-up) treated with RP, subdivided by LNM count and maximal LNM size*.

* In case of more than one LNM, at least one LNM had the size of the sub-group and all subsequent LNM were the same size group or below. I.e. in the group “2x LNM 2-≤5mm” at least one LNM was between 2 to 5mm and the other LNM was 5mm or below. For illustrative purposes, a separate Kaplan-Meier curve depicting MM-only vs. all other pN1 disease is found in the supplementary material. One patient without any size measurement was excluded from this analysis.

3. Letter of Acceptance

Date: 28 Oct 2023
To: "Fabian Falkenbach" falkenbach@me.com;f.falkenbach@uke.de
From: "Axel Merseburger" axel.merseburger@uksh.de
Subject: Your Submission WJUR-D-23-00950R2

Dear Mr. Falkenbach,

We are pleased to inform you that your manuscript, "Size of lymph-node metastases in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: Implications for imaging and oncologic follow-up of 2705 lymph-node positive patients", has been accepted for publication in World Journal of Urology.

Please remember to quote the manuscript number, WJUR-D-23-00950R2, whenever inquiring about your manuscript.

Periodically, the Editors will select articles to highlight on the World Journal of Urology Twitter page. If you would be interested to have your article highlighted on the Journal's Twitter page, please provide a 100 character description of the article. Please send your brief Twitter description of the article as well as the complete title and authors of the article and an author photo to: sandra.lesny@springer.com

With best regards,
Axel Merseburger
Associate Editor
World Journal of Urology

Reviewer #1: Dear Author,
All the suggestion from reviewer already corrected by the author.

Please note that this journal is a Transformative Journal (TJ). Authors may publish their research with us through the traditional subscription access route or make their paper immediately open access through payment of an article-processing charge (APC). Authors will not be required to make a final decision about access to their article until it has been accepted.

Authors may need to take specific actions to achieve compliance with funder and institutional open access mandates. If your research is supported by a funder that requires immediate open access (e.g. according to Plan S principles) then you should select the gold OA route, and we will direct you to the compliant route where possible. For authors selecting the subscription publication route our standard licensing terms will need to be accepted, including our self-archiving policies. Those standard licensing terms will supersede any other terms that the author or any third party may assert apply to any version of the manuscript.

Find out more about compliance: <https://www.springernature.com/gp/open-research/funding/policy-compliance-faqs>

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/wjur/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

4. Einführung und Vorstellung der Publikation

Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich mit der Größe von Lymphknotenmetastasen (LKM) des Prostatakarzinoms (PCa) zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie (RP). Ferner wird der Einfluss dieser Größe auf die (nodale) Metastasen-Diagnostik und onkologische Prognose im klinischen Kontext erhoben.

Patienten mit einem relevanten Risiko für einen Lymphknoten-Befall wird im Rahmen der RP eine ausgedehnte, pelvine Lymphadenektomie (PLAD) empfohlen (Mottet et al., 2023, Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Aufgrund der Einschränkungen der konventionellen Bildgebung (Lebastchi et al., 2020, Hövels et al., 2008), wird dieses Risiko durch Nomogramme ermittelt (Briganti et al., 2012, Gandaglia et al., 2019). Die Prostataspezifische Membranantigen - Positronenemissionstomographie / Computertomographie (PSMA-PET/CT) kann als modernere Bildgebungsmodalität eine höhere Spezifität als die konventionelle Bildgebung von bis zu 90% bezüglich eines nodalen Befalles, selbst bei normal großen Lymphknoten (LK), erreichen. Die begrenzte Sensitivität (bis zu 40%) schränkt jedoch den Nutzen als prä-operatives Staging-Verfahren deutlich ein (Maurer et al., 2016, Luiting et al., 2020, Pienta et al., 2021, Jansen et al., 2021). Geringere PSMA-Tracer-Aufnahme aufgrund eines niedrigeren Prostataspezifischen Antigen Wertes (PSA, < 10 ng/ml) und eines niedrigeren Gleason-Scores (< 8) (Uprimny et al., 2017) erklärt teilweise die begrenzte Sensitivität, insbesondere bei Patienten mit einer grenzwertigen Indikation zur PLAD. Im Gegensatz dazu wurde in der Hochrisikopopulation der proPSMA-Studie z.B. eine Spezifität und Sensitivität von 99% und 83% für LKMs festgestellt. Limitierend bei dieser Studie war jedoch die geringe Rate an histologischen Sicherung bei nur 85 von 300 Patienten (Hofman et al., 2020). In der modernen Bildgebung ist ein Minimum von 4,9 Millimetern (mm) Metastasendurchmesser für eine Detektionsrate von 90% in der PSMA-PET/CT erforderlich (Jilg et al., 2019). Folglich kommt die europäische Leitlinie zu dem Schluss, dass LKMs mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm von der PSMA-PET/CT übersehen werden können (Mottet et al., 2021).

Die absolute, histologische Größenverteilung der Metastasendurchmesser von LKMs bei der RP und ihre Bedeutung für die diagnostische Genauigkeit sind jedoch bisher nicht ausreichend untersucht worden. Interessanterweise lassen sich Unterschiede der publizierten Sensitivitäten verschiedener Studien aber vermutlich maßgeblich hierdurch erklären. Auch die prognostische Auswirkung einer Mikrometastasierung (MM, LKM \leq 2 mm) und die Heilungschance durch die RP mit PLAD ohne adjuvante Therapie in Abhängigkeit der LKM-Größe ist bisher unklar (Mandel et al., 2017, Ledezma et al., 2015, Yaxley et al., 2018). So zeigte eine frühere Analyse in unserer Klinik eine graduelle Beziehung zwischen der LKM-Größe und dem biochemischen Rezidiv-freien Überleben (BCRFÜ) (Wilczak et al., 2018).

Es wird vermutet, dass viele LKMs zum Zeitpunkt der RP klein sind und deswegen durch keine prä-operative Bildgebung hinreichend sensitiv detektiert werden können. Ziel dieser Arbeit war daher die Größe von LKMs und ihren Einfluss auf die Sichtbarkeit prä-operativ und auf die onkologische Prognose im klinischen Alltag zu analysieren.

Material und Methoden

Alle nodal-positiven Patienten, die eine RP mit PLAD zwischen Januar 2014 und Dezember 2021 in unserer Klinik (Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)) erhalten und ihre Zustimmung zur Datenanalyse gegeben haben, wurden retrospektiv analysiert. Nodal-negative Patienten wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Sechs Patienten wurden wegen falscher Dokumentation oder LKM eines sekundären Tumorleidens ausgeschlossen. Die Indikation zur PLAD basierte auf prä-operativen Nomogrammen (Briganti et al., 2012, Mottet et al., 2023, Gandaglia et al., 2019, MSKCC) und Patientenwunsch nach ausführlicher Aufklärung über Vor- und Nachteile (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Intraoperativ erfolgte die Lymphadenektomie pelvin in der Fossa obturatoria sowie entlang der Arteriae iliaca externa und interna. Die prä-operative Bildgebung wurde gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, Mottet et al., 2023).

Zunächst wurde in dieser Studie die Verteilung des maximalen Durchmessers (in mm) von Tumorablagerungen in Lymphknoten (im Folgenden "LKM-Größe" genannt) erhoben. Weitere prä-/post-operative Patientenmerkmale wurden prospektiv in unserer institutionellen Datenbank erfasst oder wurden nachträglich den Patientenakten entnommen. Zur genauen Erfassung der Tumorcharakteristika wurden das quantitative Gleason-Grading-System (Score) und der absolute Anteil von Tumormaterial stratifiziert nach Gleason-Muster 3, 4 und 5 bei der RP einbezogen (Sauter et al., 2016). Die histo-pathologische Aufarbeitung des Lymphadenektomie-Präparates wurde bereits im Jahr 2014 publiziert und hat sich seitdem nicht wesentlich verändert (Wilczak et al., 2018). In Übereinstimmung mit der Nomenklatur für Brustkrebspatientinnen (Galimberti et al., 2013) wurde eine Mikrometastase als jede LKM mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm oder weniger definiert. Der Begriff "Mikrometastasen-Krankheit" ("MM-Krankheit") bezeichnete Patienten mit einer oder mehreren LKM mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm oder weniger.

Die prä-operative Bildgebung bezüglich des klinischen Verdachtes auf Vorliegen einer nodalen Metastasierung (cN1) wurde für jeden Patienten einzeln erfasst. Wenn eine externe Bildgebung zur Verfügung stand, erfolgte eine Zweitbegutachtung durch unseren spezialisierten Uro-Radiologen mit mehr als 20 Jahren Erfahrung oder einen erfahrenen Nuklearmediziner (bei PET/CT) und wurde prospektiv dokumentiert. Die cN1-Informationen der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten wurden für diese Analyse gepoolt. Ein PSA-Rezidiv wurde als kontrollierter, post-operativer Anstieg des Serum-PSA $\geq 0,2$ ng/ml definiert. Eine

adjuvante Strahlentherapie wurde als Strahlentherapie, die innerhalb von 180 Tagen nach der RP durchgeführt wurde, festgelegt. Patienten mit persistierendem Serum-PSA oberhalb der Nachweisgrenze nach RP (PSA-Persistenz) wurden eingeschlossen, aber in den Überlebensanalysen direkt zensiert.

Die Verteilung der LKM-Größe wurde deskriptiv und grafisch dargestellt. Unterschiede in den Medianen und von Verteilungen wurden mit dem Kruskal-Wallis- und Chi-Quadrat-Test berechnet. Mittels Kaplan-Meier-Schätzungen wurde das BCRFÜ mit Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up grafisch dargestellt. Für den Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank-Test verwendet. Um den Einfluss verschiedener Parameter auf die zeit-abhängige Variable BCRFÜ zu analysieren, benutzten wir die Cox-Regression. Univariable und multivariable logistische Regressionsmodelle wurden verwendet, um die Beziehung zwischen prä-operativen klinischen Parametern und der Prävalenz der MM-Erkrankung zu untersuchen. Für die Regressionsanalysen wurden der PSA-Wert (in ng/ml), das Alter (in Jahren), die Prozentzahl der befallenen Stenzen bei der Biopsie, die maximale LKM-Größe (in mm), die LKM-Anzahl und das Tumolvolumen (ml) kontinuierlich kodiert. Der Gleason-Score bei der Biopsie / RP (Gleason-Score ≤ 7 vs. > 7), die neoadjuvante Behandlung (nein vs. ja), die D'Amico-Risikogruppen (niedriges/mittleres vs. hohes Risiko), das klinische Tumor-Stadium (cT1 vs. cT2 vs. \geq cT3), der positive chirurgische Absetzungsrand bei der RP (nein vs. ja) und die adjuvante Strahlentherapie (nein vs. ja) wurden kategorisch kodiert. Die Gruppen mit niedrigem und mittlerem Risiko wurden aufgrund der geringen Prävalenz von Erkrankungen mit niedrigem Risiko gepoolt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt wurde.

Für alle statistischen Analysen wurde die Softwareumgebung "R" (R Version 4.1.2 (2021-11-01), R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

Ergebnisse

Bei den 2.705 analysierten Patienten wurden im Median 19 LK pro Patient (Interquartilsabstand (IQA): 14-27) und 2 LKM pro Patient (IQA: 1-3) entfernt. Im Median wurden hierbei 16 LK (IQA: 11-22) pro Patient immunhistochemisch analysiert. Insgesamt wurden 180.367 LK und 7.510 LKM im Rahmen der Analysen untersucht. Es wiesen 1.759 Patienten (65%) vor der RP eine Hochrisiko-Konstellation und 916 (34%) eine Erkrankung mit mittlerem Risiko gemäß D'Amico (D'Amico et al., 1998) auf. Der mediane PSA-Wert und das mediane Alter bei der RP lagen bei 9,4 ng/ml (IQA: 4,7-17,4 ng/ml) beziehungsweise 64,7 Jahren (IQA: 60-70 Jahre) ([Tabelle 1](#)). Zur Verbesserung der chirurgischen Resektabilität oder Überbrückung der Zeit bis zur RP, erhielten fast ein Viertel der Patienten (724/2.705, 27%) eine neoadjuvante Androgenentzugstherapie (ADT).

Alter bei RP, Jahre	Median, IQA	64,7 [60-70]
PSA bei RP, ng/mL	Median, IQA	9,4 [4,7 -17,4]
Risikogruppe (D'Amico)		
Niedrig	n, %	30 [1]
Mittel	n, %	916 [34]
Hoch	n, %	1759 [65]
pT Stadium bei RP		
pT2	n, %	278 [10]
pT3a	n, %	668 [25]
pT3b	n, %	1.702 [63]
pT4	n, %	57 [2]
Gleason Score bei RP		
≤6	n, %	1# [0]
3+4	n, %	306 [11]
3+4 TG 5	n, %	237 [9]
4+3	n, %	298 [11]
4+3 TG 5	n, %	755 [28]
8	n, %	15 [1]
9-10	n, %	1.093 [40]
Anzahl LK, pro Pat. bei RP	Median, IQA	19 [14-27]
Niedrige Risikogruppe*	Median, IQA	19 [13-28]
Mittlere Risikogruppe*	Median, IQA	20 [14-27]
Hohe Risikogruppe*	Median, IQA	23 [17-31]
Anzahl LKM, pro Pat. bei RP	Median, IQA	2 [1-3]
1	n, %	1.313 [49]
2	n, %	491 [18]
3	n, %	324 [12]
≥4	n, %	577 [21]
Absetzungsrand bei RP		
Negativ - R0	n, %	1.198 [44]
Positiv - R1	n, %	1.500 [55]
Unklar - Rx	n, %	7 [0]
Lymphgefäß-Invasion	n, %	1.513 [56]
Neoadjuvante Therapie	n, %	724 [27]
Art der OP		
Offene RP	n, %	1.799 [67]
Roboter-assistierte RP	n, %	906 [33]
Follow-up, Monate	Median, IQA	37 [14 -61]
Patienten mit Follow-up[†]	n, %	2.454 [91]
Patienten mit adjuvanter Therapie[†]	n, %	1.046 [39]

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (n=2.705)

TG= Tertiärgrad (Gleason). Anzahl LK= Anzahl der entnommenen Lymphknoten.

* Riskogruppen entsprechend D'Amico vor der RP.

Der einzige Patient mit Gleason 6 unterzog sich einer Salvage-RP nach vorheriger lokaler Therapie der Prostata.

† Als Nachbeobachtung gilt mindestens ein beantworteter Fragebogen nach der Entlassung. Adjuvante Therapie wurde definiert als adjuvante Strahlentherapie mit gleichzeitiger ADT.

Größe

Die mediane LKM-Größe betrug 4,5 mm (IQA: 2,0-9,0 mm). Die tabellarische Verteilung der LKM-Größe nach Inzidenz zeigt ein Maximum bei 2-3 mm ([Abbildung 1](#)). Von 7.510 LKMs waren 1.966 (26%) MM (≤ 2 mm) und 4.055 (54%) waren kleiner als 5 mm. Nur 1.639 von 7.510 LKMs (22%) hatten einen Durchmesser von mehr als 10 mm. Die mediane LKM-Größe betrug bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie 4,0 mm (IQA: 1,6-8,8 mm). Eine deskriptive Übersicht über verschiedene Einflussfaktoren auf die Verteilung der maximalen LKM-Größe und Anteil der MM zeigt [Abbildung 2](#). Mindestens eine MM wurde bei 200/278 (72%) Patienten mit einem pT2-Tumorstadium, bei 826/1.424 (58%) Patienten mit einem PSA-Wert niedriger als 10 ng/ml und bei 973/1.597 (61%) Patienten mit einem Gleason-Score < 8 gefunden. In der multivariablen Analyse zeigten sich der PSA-Wert (Odds Ratio (OR): 0,98; 95%-Konfidenzintervall (95%KI): 0,98-0,99), das Alter bei der RP (OR: 1,01; 95%KI: 1,00-1,03), der Gleason-Score > 7 bei der Biopsie (OR: 0,73; 95%KI: 0,61-0,86), der Prozentsatz positiver Stanzzyylinder bei der Biopsie (OR: 0,36; 95%KI: 0,26-0,48) und eine neoadjuvante Behandlung (OR: 0,51; 95%KI: 0,41-0,63) als unabhängige Prädiktoren für eine geringere Rate an pN1-Erkrankung mit nur MM ($p < 0,05$) auf der Grundlage der prä-operativen Informationen. Dementsprechend war ein Hochrisiko-PCa vor der RP nach D'Amico mit weniger MM-Erkrankungen verbunden (OR: 0,59; 95%KI: 0,40-0,56; $p < 0,001$). Darüber hinaus war ein positiver Tastbefund mit einer geringeren Rate an MM-Erkrankungen assoziiert (OR: 0,69; 95%KI: 0,69-0,97; $p < 0,05$). [Tabelle 2](#) gibt einen tabellarischen Überblick über Prädiktoren für eine MM-Erkrankung.

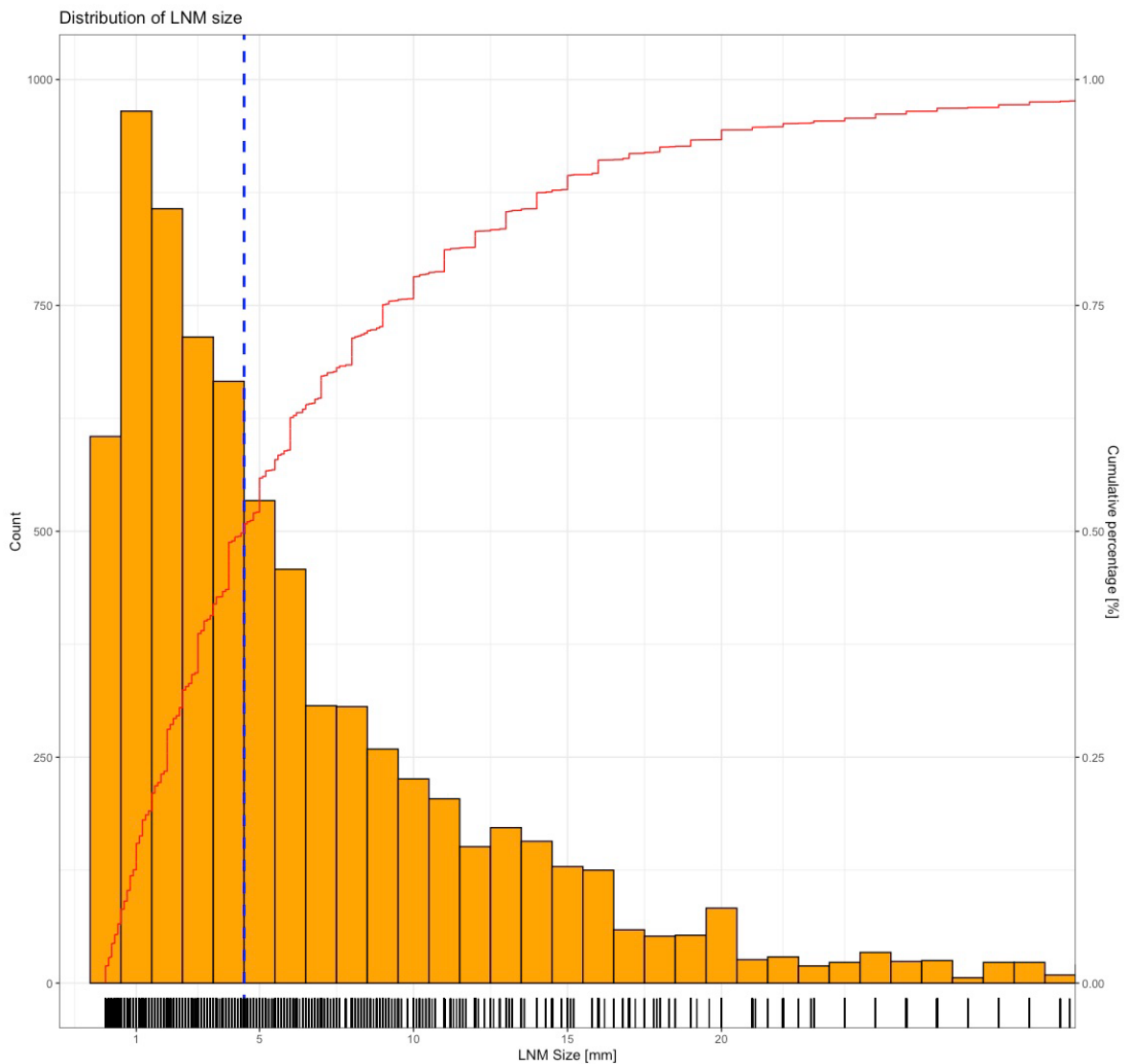


Abbildung 1: Histogramm mit Anzahl der LKM stratifiziert nach Größe (individuelle und kumulative Größenverteilung bei 2.705 eingeschlossenen Patienten)

Blaue Linie = Mediagröße der LKM; rote Linie = kumulativer Prozentsatz der LKM mit dieser Größe oder kleiner (d. h. 75% aller LKM sind 10 mm oder kleiner). Die Anzahl (orangefarbene Balken) wird in absoluten Zahlen und der kumulative Prozentsatz (rote Linie) in Prozent (%) angegeben.

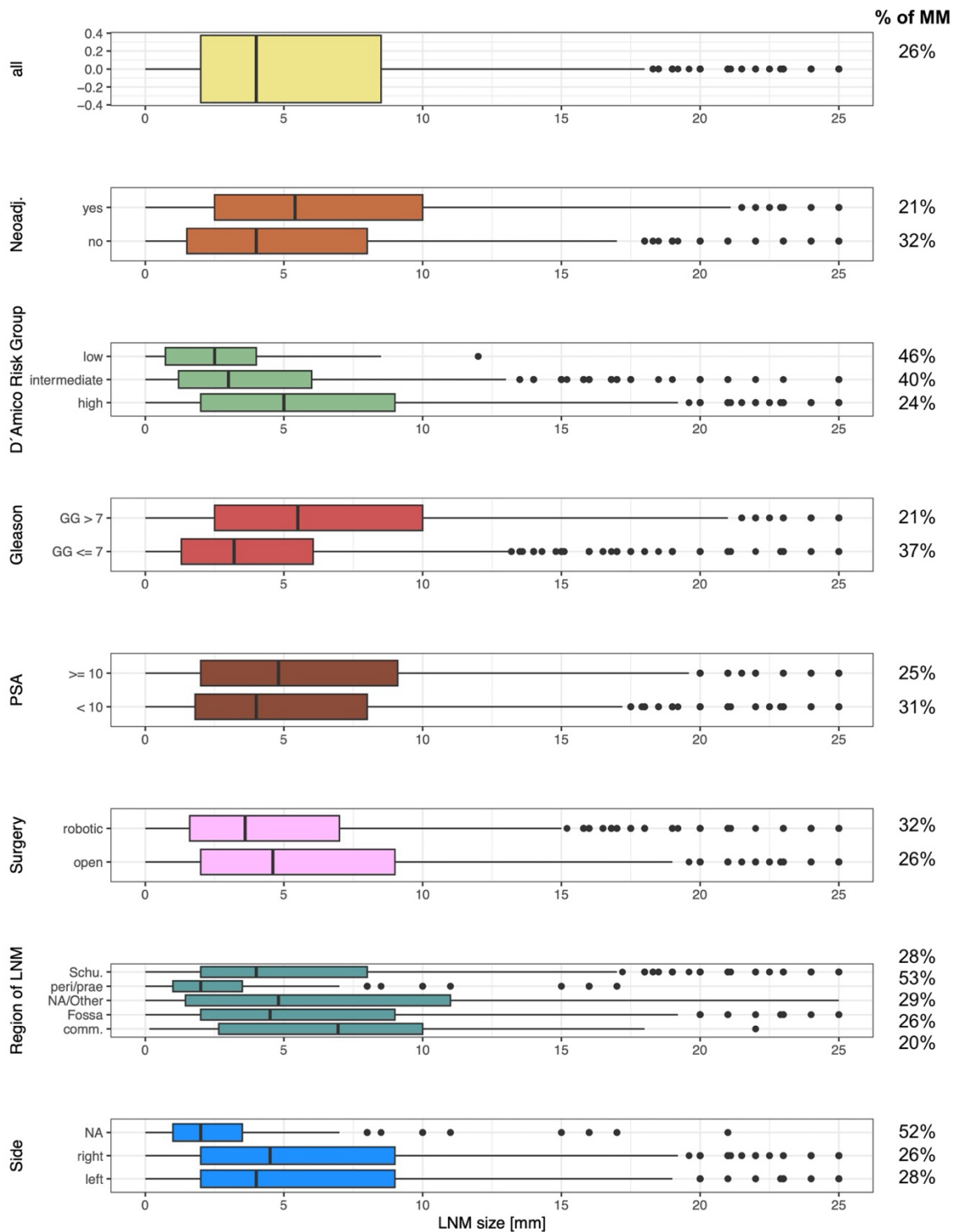


Abbildung 2: Darstellung der LKM-Größenverteilung innerhalb verschiedener Untergruppen in Form von Boxplot-Diagrammen (n = 7.510 LKM)

"% der MM" bezieht sich auf die Rate der Mikrometastasen ($LKM \leq 2\text{ mm}$) innerhalb jeder einzelnen Untergruppe. Zum Beispiel waren 28% der LKM links Mikrometastasen.

	Univariabel				Multivariabel			
	OR	KI 2,5%	KI 97,5%	p	OR	KI 2,5%	KI 97,5%	p
PSA (kont.)	0,99	0,98	0,99	<0,001	0,98	0,98	0,99	<0,001
Age (kont.)	1,02	1,01	1,03	<0,01	1,01	1,00	1,03	<0,05
Gleason Score bei Biopsie								
GG ≤7	<i>Ref.</i>							
GG >7	0,58	0,50	0,68	<0,001	0,73	0,61	0,86	<0,001
% pos. Stanzen (Kont.)	0,22	0,17	0,30	<0,001	0,36	0,26	0,48	<0,001
Neoadjuvante Therapie								
Nein	<i>Ref.</i>							
Ja	0,46	0,38	0,55	<0,001	0,51	0,41	0,63	<0,001
D'Amico								
Niedriges & Mittleres Risiko*	<i>Ref.</i>							
Hohes Risiko	0,47	0,40	0,56	<0,001				
Klinisches Stadium								
cT1	<i>Ref.</i>							
cT2	0,76	0,64	0,89	<0,001	0,82	0,69	0,97	<0,05
≥ cT3	0,44	0,30	0,62	<0,001	0,79	0,54	1,15	0,2

Tabelle 2: Uni- und multivariable logistische Regressionsmodelle zur Vorhersage einer reinen MM-Erkrankung bei pN1-Patienten mit Informationen vor RP und Staging (n = 2.705)

*Die niedrige und mittlere Risikogruppen wurden aufgrund der geringen Prävalenz von Erkrankungen mit niedrigem Risiko gepoolt. Außerdem wurden die Risikogruppen für die hier vorgestellte multivariable Regressionsanalyse ausgeschlossen, um eine doppelte Einbeziehung des PSA-Wertes, des cT-Stadium und der Gleason-Gruppe zu vermeiden.

In einem separaten multivariablen logistischen Regressionsmodell mit Alter, neoadjuvanter Behandlung und Prozentsatz positiver Kerne blieb die Hochrisikogruppe jedoch ein signifikanter Prädiktor (OR 0,59; 95%KI 0,49-0,69; p<0,001) für eine MM-Erkrankung.

Sichtbarkeit

Bei der prä-operativen Bildgebung zeigten 526 von 2.705 Patienten (19%) verdächtige Befunde (cN1). Insgesamt wurden 344 Männer mittels PSMA-PET/CT untersucht, von denen 169 Männer (49%) ein cN1-Befund in der Bildgebung aufwiesen. Die Detektionsrate innerhalb der gesamten Kohorte war größenabhängig ([Abbildung 3](#)). So wurden beispielsweise bei LKMs von maximal 1 mm Durchmesser bei 5% (27/552) der Patienten ein cN1 diagnostiziert, während die Bildgebung in der Kohorte der Patienten mit LKMs größer als 20 mm bei 67% (74/109) vor der RP positiv war. In der Subgruppenanalyse für die reine MM-Erkrankung konnte das PSMA-PET/CT bei 27% (20/74) der Patienten cN1 nachweisen. In der Kohorte mit PSA ≤ 10 ng/ml und niedrigem Gleason-Score < 8 war die PSMA-PET/CT bei 10 von 25 Patienten (40%; mediane LKM-Größe hier: 3,5 mm; IQA: 2,0-4,8 mm) positiv.

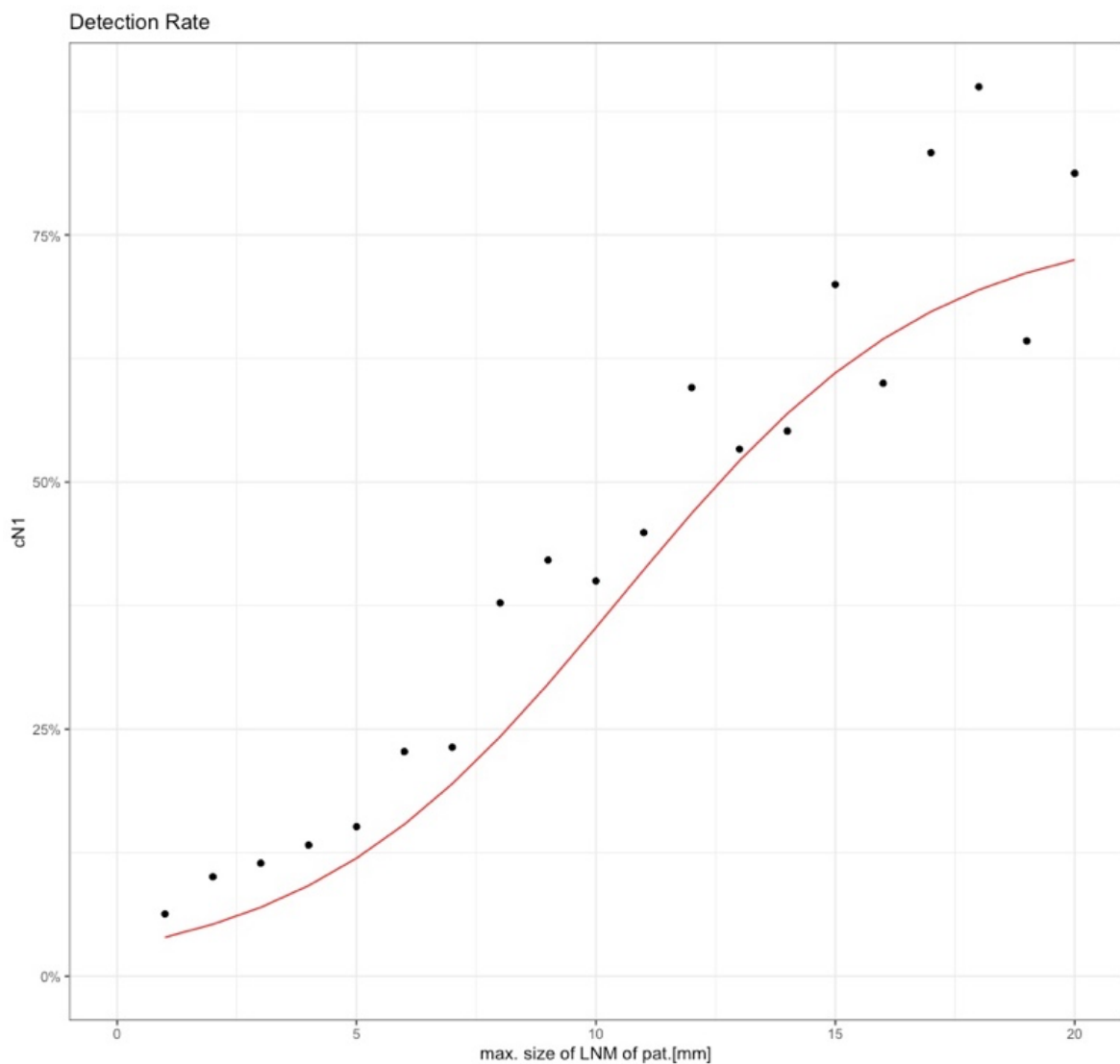


Abbildung 3: Detektionsrate für alle Bildgebungsmodalitäten in 1 mm-Schritten für die Größe der größten LKM bei einem Patienten und positiver Staging-Bildgebung (cN1)

Die rote Linie stellt eine angepasste logistische Wachstumskurve dar. Es wurden nur Patienten mit prä-operativer Bildgebung berücksichtigt.

Maximale LKM-Größe pro Patient	Anzahl an Patienten (n, %)	positive Bildgebungsrate bei diesen Patienten (n, %)
≤ 1mm	552 [20%]	27/552 [5%]
1-2mm	429 [16%]	27/429 [6%]
2-5mm	794 [29%]	88/794 [11%]
5-10mm	506 [19%]	142/506 [28%]
10-20mm	281 [10%]	160/281 [57%]
> 20mm	111 [4%]	74/111 [67%]
Nicht zugewiesen	32 [1%]	8/32 [25%]
Total	2.705	526/2.705 [19%]

Table 3: Verteilung der max. LKM-Größe pro Patient und die korrespondierende Sichtbarkeit in der prä-operativen Diagnostik

Onkologische Ergebnisse

Nachbeobachtungsdaten entsprechend Rezidiv-freien Überleben, einem biochemisches Rezidiv (BCR) oder Tod waren für 2.454/2.705 Patienten (91%) verfügbar. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 Monate (IQA: 14-61 Monate). Das mediane BCRFÜ aller eingeschlossenen Patienten betrug 39 Monate (IQA: 35-43 Monate). Mit zunehmender LKM-Größe und -Anzahl wurde eine graduelle Verkürzung des BCRFÜ beobachtet ([Abbildung 5](#)). Am deutlichsten wurde dieser Unterschied beim Vergleich der Patienten mit nur MM vs. größeren LKMs ([Abbildung 4](#)). Konkret betrug das mediane BCRFÜ 60 Monate bei reiner MM-Erkrankung gegenüber 29 Monaten bei Patienten mit LKMs > 2 mm ($p < 0,0001$). In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse waren die LKM-Größe (HR: 1,01 pro mm; 95%KI: 1,00-1,02) und -Anzahl (HR: 1,03 pro LKM; 95%KI: 1,01-1,05) sowie eine lokal fortgeschrittene Erkrankung (HR für pT3: 1,51; 95%KI: 1,19-1,92) signifikante Prädiktoren für ein längeres BCRFÜ ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu waren das Alter bei der RP, eine neoadjuvante Behandlung, die adjuvante Strahlentherapie und ein bilateraler pN1-Status keine signifikanten Prädiktoren. [Tabelle 4](#) gibt einen tabellarischen Überblick über dieses Regressionsmodell. Allerdings konnte die Annahme proportionaler Hazards nicht für alle Variablen überprüft festgestellt werden, was die Anwendbarkeit des Cox-Regressionsmodell einschränkt.

	Univariable Cox Regression				Multivariable Cox Regression			
	HR	KI 2,5	KI 97,5	p	HR	KI 2,5	KI 97,5	p
Max. LKM Größe, mm (kont.)	1,03	1,02	1,03	<0,001	1,01	1,00	1,02	<0,05
LKM Anzahl (kont.)	1,07	1,05	1,08	<0,001	1,03	1,01	1,05	<0,01
Bilateraler Befall	1,36	1,2	1,54	<0,001	0,97	0,84	1,13	0,7
PSA bei RP, ng/ml (kont.)	1,01	1,00	1,01	<0,001	1,00	1,00	1,01	<0,001
Alter bei RP, Jahre (kont.)	0,99	0,99	1,00	0,1				
<i>Tumor Volumen, ml (kont.)</i>								
Gleason Pattern 3	0,97	0,96	0,99	<0,001	0,96	0,94	0,98	<0,001
Gleason Pattern 4	1,03	1,02	1,03	<0,001	1,02	1,01	1,03	<0,001
Gleason Pattern 5	1,02	1,01	1,02	<0,001	1,00	1,00	1,01	0,4
pT-Stadium								
pT2	<i>Ref.</i>							
pT3	1,87	1,48	2,36	<0,001	1,51	1,19	1,92	<0,001
pT4	2,54	1,66	3,89	<0,001	1,43	0,9	2,27	0,1
Pos. Absetzungsrand	1,12	1	1,27	0,06				
Neoadjuvante Therapie	1,09	0,95	1,24	0,2				
Adj. Radiatio	1,08	0,95	1,21	0,2				

Tabelle 4: Uni- und multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage des biochemischen Rezidiv-freien Überlebens nach RP (n=2.454, alle Patienten mit Follow-up)

Ref. = Referenzgruppe. *Adjuvante Radiatio, definiert als Strahlentherapie innerhalb von 180 Tagen nach der RP.

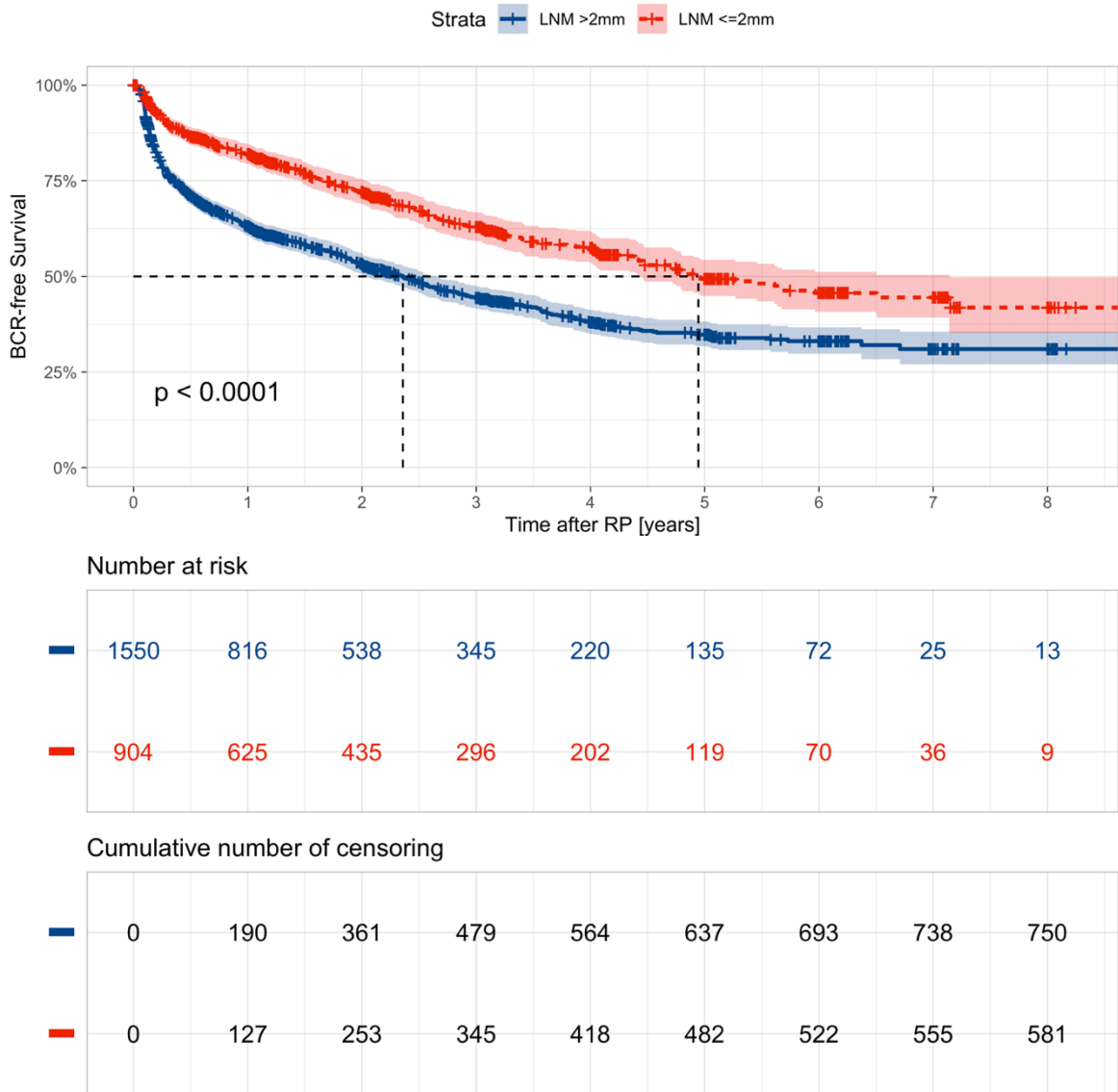


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzungen zur Darstellung des biochemischen Rezidiv-freien Überlebens bei 2.454 Patienten (alle Patienten mit Follow-up), unterteilt nach Patienten mit reiner Mikrometastasierung (LKMs ≤ 2 mm) und Patienten mit mindestens einer LKM > 2 mm

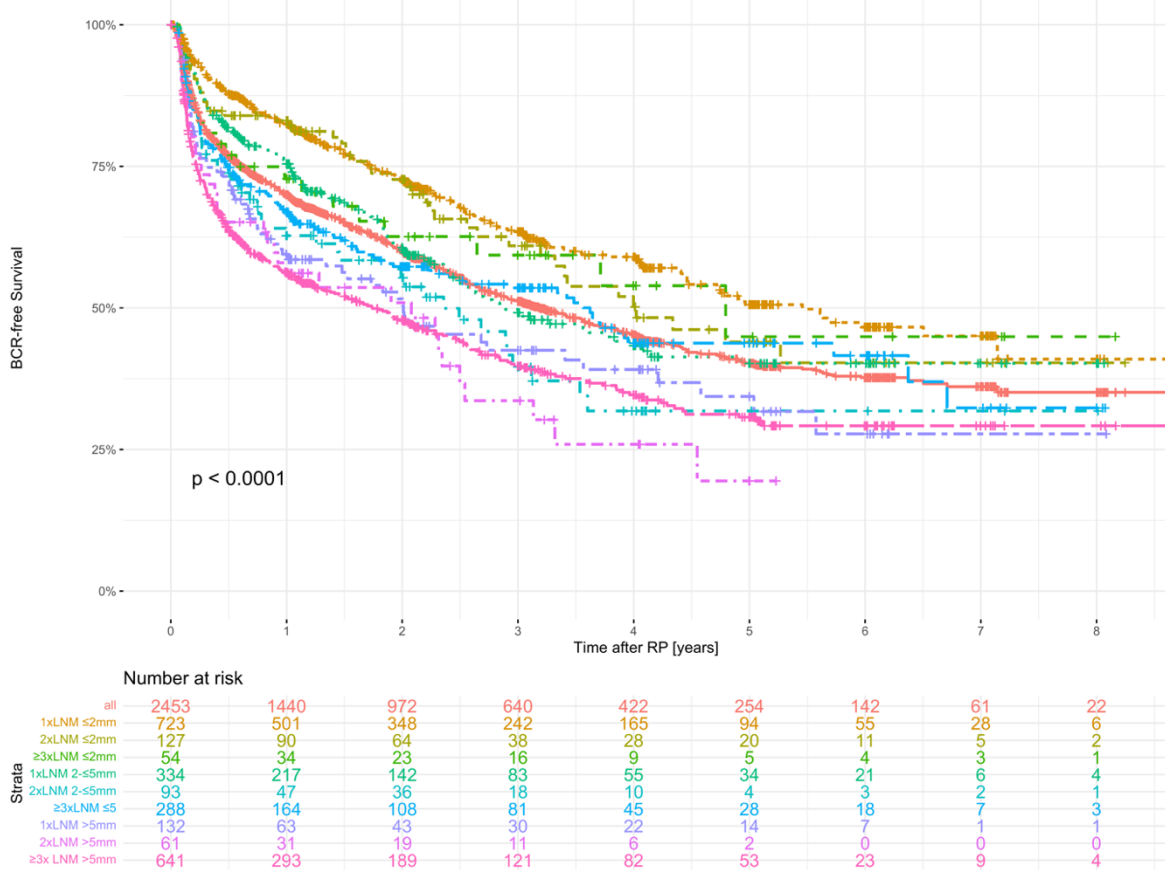


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzungen zur Darstellung des biochemischen Rezidiv-freien Überlebens bei 2.454 Patienten (alle Patienten mit Follow-up), unterteilt nach LKM-Anzahl und maximaler LKM-Größe*

* Im Falle von mehr als einer LKM hatte mindestens eine LKM die Größe der Untergruppe und alle nachfolgenden LKM hatten die gleiche Größe oder weniger. D.h. in der Gruppe "2x LKM 2-≤5mm" war mindestens ein LKM zwischen 2 und 5 mm und der andere LKM war 5 mm oder kleiner. Ein Patient ohne jegliche Größenmessung wurde aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Diskussion

Diese Studie zeigt die Verteilung von LKM-Größen zum Zeitpunkt der RP, deren prä-operative Einflussfaktoren sowie deren prognostische Bedeutung im klinischen Alltag. Diese Studie liefert damit Richtwerte zur Beurteilung diagnostischer Verfahren im prä-operativen Lymphknoten-Staging und kann somit für die unmittelbare Beratung von Patienten bzgl. einer begleitenden PLAD herangezogen werden.

Zunächst war die Größe der LKM bei der RP oft klein (mediane Größe: 4,5 mm). Bei einem Viertel der Patienten fanden sich MM (≤ 2 mm, 26%). Die Arbeitsgruppe um Jilg et al. berichteten von einem Minimum von 4,9 mm für eine Detektionsrate von 90% durch die PSMA-PET/CT (Jilg et al., 2019). Analog war in einer früheren Analyse in unserer Klinik die mediane Größe der in der PSMA-PET/CT entdeckten beziehungsweise nicht-entdeckten LKMs 13,6 mm beziehungsweise 4,3 mm (Budäus et al., 2016). Dementsprechend bestätigte die hier vorliegende Größenverteilung die Ergebnisse von Studien zum Vergleich der nodalen Ausbreitungsdiagnostik mittels PSMA-PET/CT und PLAD. In unserer Analyse hatten beispielsweise 54% der LKM (4.055/7.510) einen maximalen Durchmesser von 5 mm. Basierend auf dem Schwellenwert von 4,9 mm für die PSMA-PET/CT kann daher etwa die Hälfte der LKMs in einer vergleichbaren Kohorte durch eine PSMA-PET/CT im Vorfeld entdeckt werden. Berücksichtigt man zusätzlich kleinere LKMs, die durch eine prä-operative PSMA-PET/CT mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit entdeckt werden, könnte man erwarten, dass die Detektionsrate bei etwas über 50% liegen würde. Esen et al. berichteten in einer aktuellen retrospektiven Serie eine Detektionsrate von 53% (Esen et al., 2021). Auch zwei Meta-Analysen von Stabile et al. (Stabile et al., 2022) und Tu et al. (Tu et al., 2020) zeigten eine ähnliche Sensitivität von 58% beziehungsweise 63%. Dies bestätigt indirekt, dass die diagnostische Genauigkeit der PSMA-PET/CT wie auch bei anderen Bildgebungsmodalitäten maßgeblich durch die zugrundeliegende Größenverteilung möglicher LKMs beeinflusst wird.

Neben der Größe beeinflussen auch andere Faktoren die Sichtbarkeit von LKM. So bestätigten jüngste Untersuchungen den Zusammenhang zwischen aggressiveren Tumoren (mit höherem Gleason-Score oder mehr Tumolvolumen) und besserer Sichtbarkeit in der PSMA-PET/CT (Uprimny et al., 2017, Jilg et al., 2019). Ein hoher Anteil an Hochrisikopatienten, bei denen zusätzlich auch größere LKMs häufiger vorkommen, verbessern folglich die Genauigkeit einer Bildgebungsstudie. Eine Stärke dieser Arbeit war daher die Einbeziehung aller pN1-Patienten (35% mit niedrigem/mittlerem Risiko) in einer großen konsekutiven Kohorte. Dies ermöglichte die Bewertung der diagnostischen Leistungsfähigkeit moderner, bildgebender Verfahren im konkreten, klinischen Anwendungskontext. Wie diese Daten aus der Praxis zeigten, bleibt das chirurgische Staging mittels PLAD der Goldstandard und unsere Studie validiert damit gültige Leitlinienempfehlungen (Mottet et al., 2023).

Ferner korrelierten innerhalb der Gruppe von nodal-positiven Patienten die Größe und Anzahl der LKM mit einem kürzeren BCRFÜ. Insbesondere eine reine MM-Erkrankung hatte eine deutlich bessere Prognose. Dies bestätigt einen eher graduellen als dichotomen Verlauf der pN1-Erkrankung, wie er bereits zuvor von Wilczak et al. beschrieben wurde (Wilczak et al., 2018). Während die prognostischen Auswirkungen einer nodal-positiven Erkrankung unbestritten sind, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass einige Patienten mit geringer nodaler Metastasenlast diejenigen sind, bei denen der kurative Effekt der PLAD am realistischsten ist, wie das Plateau der Kaplan-Meier-Kurve in dieser Studie und anderen Studien nahelegt (Ledezma et al., 2015, Briganti et al., 2009). Prospektive Studien wie die PREDICT-Studie (NCT04269512) sind letztlich notwendig, um den onkologischen Wert der PLAD zu beurteilen.

Trotz ihrer Stärken weist unsere Analyse einzelne Limitationen auf. Erstens wurden nur Patienten mit lokalisierter oder begrenzt metastasierter Erkrankung zur Operation überwiesen (M1 bei 2% der Patienten). Zweitens war diese vergleichende Analyse auf das pN1-Stadium beschränkt und es fehlte eine Vergleichskohorte mit negativem Lymphknotenbefund. Daher waren Vergleiche, insbesondere des BCRFÜ, und die Vorhersagekraft stark eingeschränkt. Drittens hängt die LKM-Größe stark von der pathologischen Aufbereitung ab. *In-vivo*-Messungen (d. h. bildgebende Verfahren) und *Ex-vivo*-Messungen (d. h. pathologische Verfahren) können deshalb prinzipiell aus verschiedenen Gründen, z. B. wegen der Dehydrierung der Proben, nicht gleichgesetzt werden. Bildgebende Verfahren beschreiben klassischerweise den Kurzachsendurchmesser, während wir den maximalen Durchmesser in der Pathologie erhoben haben. Die Studienergebnisse stimmten jedoch mit anderen Serien überein (Meijer et al., 2021, Yaxley et al., 2018, Budäus et al., 2016). Viertens sind tumoröse Ablagerungen in den Lymphknoten oft nicht homogen verteilt, d.h. metastatisches Gewebe sammelt sich initial in dem zuführenden, lymphgefüllten Sinus und ersetzt dann graduell das nodale Parenchym. Eine solche Verteilung ist nicht zwangsläufig ellipsoid, Größenmessungen sind daher anfällig für Schwankungen zwischen den Untersuchern (Conti et al., 2017) und der maximale Durchmesser mag oft eine inadäquate Modellierung für die vorhandene Tumormasse in einem Lymphknoten darstellen. Außerdem wurde für diese Analyse keine Zweitbegutachtung der LKM-Größe vorgenommen und die Größe der Lymphknoten ohne Tumorbefall wurde nicht erhoben. Die Kontinuität der Ergebnisse zu früheren Analysen in unserer Einrichtung deutet jedoch auf eine hohe Stabilität der pathologischen Verfahren und Dokumentation hin. Fünftens ist die cN1-vs.-pN1-Analyse nur bei Männern sinnvoll, bei denen die Ausbreitungsdiagnostik mittels PSMA-PET/CT erfolgt ist, da konventionelle Bildgebung nur eine begrenzte Aussagekraft für das nodale Staging hat (Mena et al., 2021, Lebastchi et al., 2020, Hövels et al., 2008). Ferner gibt es zu beachten, dass bei konventioneller CT-Bildgebung der Schwellenwert für cN1 artifiziell auf 8 oder 10 mm festgelegt wird und einen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität darstellt. D.h. ein geringer Grenzwert geht mit einer

höheren Sensitivität aber niedriger Spezifität einher. Weitere Studien mit Männern, die allesamt mittels PSMA-PET/CT untersucht wurden, sind daher erforderlich.

5. Fazit

Bei einer großen Anzahl von Patienten finden sich kleine Lymphknotenmetastasen beziehungsweise Mikrometastasen. Aufgrund ihrer Größe lassen sich diese in der Regel unzureichend mit der Bildgebung vor der Operation detektieren und das invasive, chirurgische Lymphknotenstaging bleibt daher aktuell der Goldstandard. Gerade diejenigen Patienten, bei denen die Indikation zur PLAD auf Grund der onkologischen Verläufe am meisten diskutiert wird, profitieren am wenigsten von einer PSMA-PET/CT, da sie oft kleinere und daher schlecht sichtbare Lymphknotenmetastasen haben. Analysen der onkologischen Verläufe zeigen, dass Patienten mit geringer LKM-Größe und -Anzahl eine bessere Prognose als andere nodal-positive Patienten aufweisen. Das biochemische Rezidiv-freie Überleben ist signifikant besser bei Männern mit ausschließlicher Mikrometastasierung.

Zusammenfassend bleibt eine sorgfältige chirurgische Lymphadenektomie und die präzise pathologische Untersuchung trotz der Fortschritte in der molekularen Bildgebung essenziell für das Staging und damit für die Therapieplanung und Prognose.

6. Abkürzungsverzeichnis

95%KI	95%-Konfidenzintervall
ADT	Androgenentzugstherapie
BCR	Biochemisches Rezidiv
BCRFÜ.....	Biochemisches Rezidiv-freies Überleben
HR.....	Hazard Ratio
IQA.....	Interquartilsabstand
LK.....	Lymphknoten
LKM.....	Lymphknotenmetastase
LKMs.....	Lymphknotenmetastasen
MM	Mikrometastasierung
OR.....	Odds Ratio
PCa	Prostatakarzinom
PLAD.....	Pelvine Lymphadenektomie
PSA.....	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA.....	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-PET/CT ...	PSMA-Positronenemissionstomographie / Computertomographie
RP	Radikale Prostatektomie

7. Literaturverzeichnis

- BRIGANTI, A., BLUTE, M. L., EASTHAM, J. H., GRAEFEN, M., HEIDENREICH, A., KARNES, J. R., MONTORSI, F. & STUDER, U. E. 2009. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European Urology*, 55, 1251-1265.
- BRIGANTI, A., LARCHER, A., ABDOLLAH, F., CAPITANIO, U., GALLINA, A., SUARDI, N., BIANCHI, M., SUN, M., FRESCHI, M., SALONIA, A., KARAKIEWICZ, P. I., RIGATTI, P. & MONTORSI, F. 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. *Eur Urol*, 61, 480-7.
- BUDÄUS, L., LEYH-BANNURAH, S.-R., SALOMON, G., MICHL, U., HEINZER, H., HULAND, H., GRAEFEN, M., STEUBER, T. & ROSENBAUM, C. 2016. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *European Urology*, 69, 393-396.
- CONTI, A., SANTONI, M., BURATTINI, L., SCARPELLI, M., MAZZUCHELLI, R., GALOSI, A. B., CHENG, L., LOPEZ-BELTRAN, A., BRIGANTI, A., MONTORSI, F. & MONTIRONI, R. 2017. Update on histopathological evaluation of lymphadenectomy specimens from prostate cancer patients. *World Journal of Urology*, 35, 517-526.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 969-74.
- ESEN, T., FALAY, O., TARIM, K., ARMUTLU, A., KOSEOGLU, E., KILIC, M., SEYMEN, H., SARIKAYA, A. F., KIREMIT, M. C., BALBAY, M. D., CANDIA, A. E., BAYDAR, D. E., KORDAN, Y., DEMIRKOL, M. O. & TILKI, D. 2021. (68)Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging Before Radical Prostatectomy: Central Review of Imaging and Comparison with Histopathology of Extended Lymphadenectomy. *Eur Urol Focus*, 7, 288-293.
- GALIMBERTI, V., COLE, B. F., ZURRIDA, S., VIALE, G., LUINI, A., VERONESI, P., BARATELLA, P., CHIFU, C., SARGENTI, M., INTRA, M., GENTILINI, O., MASTROPASQUA, M. G., MAZZAROL, G., MASSARUT, S., GARBAY, J. R., ZGAJNAR, J., GALATIUS, H., RECALCATI, A., LITTLEJOHN, D., BAMERT, M., COLLEONI, M., PRICE, K. N., REGAN, M. M., GOLDBIRSCHE, A., COATES, A. S., GELBER, R. D. & VERONESI, U. 2013. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14, 297-305.
- GANDAGLIA, G., PLOUSSARD, G., VALERIO, M., MATTEI, A., FIORI, C., FOSSATI, N., STABILE, A., BEAUVAL, J. B., MALAVAUD, B., ROUMIGUIÉ, M., ROBESTI, D., DELL'OGGIO, P., MOSCHINI, M., ZAMBONI, S., RAKAUSKAS, A., DE COBELLI, F., PORPIGLIA, F., MONTORSI, F. &

- BRIGANTI, A. 2019. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*, 75, 506-514.
- HOFMAN, M. S., LAWRENTSCHUK, N., FRANCIS, R. J., TANG, C., VELA, I., THOMAS, P., RUTHERFORD, N., MARTIN, J. M., FRYDENBERG, M., SHAKHER, R., WONG, L. M., TAUBMAN, K., TING LEE, S., HSIAO, E., ROACH, P., NOTTAGE, M., KIRKWOOD, I., HAYNE, D., LINK, E., MARUSIC, P., MATERA, A., HERSCHTAL, A., IRAVANI, A., HICKS, R. J., WILLIAMS, S. & MURPHY, D. G. 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. *Lancet*, 395, 1208-1216.
- HÖVELS, A. M., HEESAKKERS, R. A., ADANG, E. M., JAGER, G. J., STRUM, S., HOOGEVEEN, Y. L., SEVERENS, J. L. & BARENTSZ, J. O. 2008. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 63, 387-95.
- JANSEN, B. H. E., BODAR, Y. J. L., ZWEZERIJNEN, G. J. C., MEIJER, D., VAN DER VOORN, J. P., NIEUWENHUIJZEN, J. A., WONDERGEM, M., ROELEVELD, T. A., BOELLAARD, R., HOEKSTRA, O. S., VAN MOORSELAAR, R. J. A., OPREA-LAGER, D. E. & VIS, A. N. 2021. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48, 509-520.
- JILG, C. A., DRENDEL, V., RISCHKE, H. C., BECK, T. I., REICHEL, K., KRÖNIG, M., WETTERAUER, U., SCHULTZE-SEEMANN, W., MEYER, P. T. & VACH, W. 2019. Detection Rate of (18)F-Choline PET/CT and (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for Prostate Cancer Lymph Node Metastases with Direct Link from PET to Histopathology: Dependence on the Size of Tumor Deposits in Lymph Nodes. *J Nucl Med*, 60, 971-977.
- LEBASTCHI, A. H., GUPTA, N., DIBIANCO, J. M., PIERT, M., DAVENPORT, M. S., AHDOOT, M. A., GURRAM, S., BLOOM, J. B., GOMELLA, P. T., MEHRALIVAND, S., TURKBAY, B., PINTO, P. A. & GEORGE, A. K. 2020. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol*, 9, 1415-1427.
- LEDEZMA, R. A., NEGRON, E., RAZMARIA, A. A., DANGLE, P., EGGENER, S. E., SHALHAV, A. L. & ZAGAJA, G. P. 2015. Robotic-assisted pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency of nodal metastases and oncological outcomes. *World Journal of Urology*, 33, 1689-1694.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE. 2021. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL*, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Online]. [Accessed 01.03.2023].

- LUITING, H. B., VAN LEEUWEN, P. J., BUSSTRA, M. B., BRABANDER, T., VAN DER POEL, H. G., DONSWIJK, M. L., VIS, A. N., EMMETT, L., STRICKER, P. D. & ROOBOL, M. J. 2020. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int*, 125, 206-214.
- MANDEL, P., ROSENBAUM, C., POMPE, R. S., STEUBER, T., SALOMON, G., CHUN, F. K., GRAEFEN, M., HULAND, H. & TILKI, D. 2017. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World Journal of Urology*, 35, 1833-1839.
- MAURER, T., GSCHWEND, J. E., RAUSCHER, I., SOUVATZOGLOU, M., HALLER, B., WEIRICH, G., WESTER, H.-J., HECK, M., KÜBLER, H., BEER, A. J., SCHWAIGER, M. & EIBER, M. 2016. Diagnostic Efficacy of ⁶⁸Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology*, 195, 1436-1443.
- MEIJER, D., VAN LEEUWEN, P. J., ROBERTS, M. J., SIRIWARDANA, A. R., MORTON, A., YAXLEY, J. W., SAMARATUNGA, H., EMMETT, L., VAN DE VEN, P. M., VAN DER POEL, H. G., DONSWIJK, M. L., BOELLAARD, T. N., SCHOOTS, I. G., OPREA-LAGER, D. E., COUGHLIN, G. D. & VIS, A. N. 2021. External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph-node Metastases: an International Multicenter Study. *Eur Urol*, 80, 234-242.
- MENA, E., BLACK, P. C., RAIS-BAHRAMI, S., GORIN, M., ALLAF, M. & CHOYKE, P. 2021. Novel PET imaging methods for prostate cancer. *World Journal of Urology*, 39, 687-699.
- MOTTET, N., CORNFORD, P., VAN DEN BERGH, R., BRIERS, E., EBERLI, D., DE MEERLEER, G., DE SANTIS, M., GILLESSEN, S., GRUMMET, J., HENRY, A. M., VAN DER KWAST, T. H., VAN LEENDERS, G., MASON, M. D., O'HANLON, S., VAN OORT, I., OPREA-LAGER, D. E., PLOUSSARD, G., ROUVIÈRE, O., SCHOOTS, I., STRANNE, J., TILKI, D., WIEGEL, T., VAN DEN BROECK, T., FAROLFI, A., GANDAGLIA, G., GRIVAS, N., LARDAS, M., LIEW, M., LINARES ESPINOS, E. & WILLEMSE, P. M. 2023. *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023*. [Online]. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> [Accessed 01.03.2023].
- MOTTET, N., VAN DEN BERGH, R. C. N., BRIERS, E., VAN DEN BROECK, T., CUMBERBATCH, M. G., DE SANTIS, M., FANTI, S., FOSSATI, N., GANDAGLIA, G., GILLESSEN, S., GRIVAS, N., GRUMMET, J., HENRY, A.

- M., VAN DER KWAST, T. H., LAM, T. B., LARDAS, M., LIEW, M., MASON, M. D., MORIS, L., OPREA-LAGER, D. E., VAN DER POEL, H. G., ROUVIÈRE, O., SCHOOTS, I. G., TILKI, D., WIEGEL, T., WILLEMSE, P. M. & CORNFORD, P. 2021. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 79, 243-262.
- MSKCC. *Pre-Radical Prostatectomy Nomogram* [Online]. Available: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients [Accessed 01.03.2023].
- PIENTA, K. J., GORIN, M. A., ROWE, S. P., CARROLL, P. R., POULIOT, F., PROBST, S., SAPERSTEIN, L., PRESTON, M. A., ALVA, A. S., PATNAIK, A., DURACK, J. C., STAMBLER, N., LIN, T., JENSEN, J., WONG, V., SIEGEL, B. A. & MORRIS, M. J. 2021. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). *J Urol*, 206, 52-61.
- SAUTER, G., STEURER, S., CLAUDITZ, T. S., KRECH, T., WITTMER, C., LUTZ, F., LENNARTZ, M., JANSSEN, T., HAKIMI, N., SIMON, R., VON PETERSDORFF-CAMPEN, M., JACOBSEN, F., VON LOGA, K., WILCZAK, W., MINNER, S., TSOURLAKIS, M. C., CHIRICO, V., HAESE, A., HEINZER, H., BEYER, B., GRAEFEN, M., MICHL, U., SALOMON, G., STEUBER, T., BUDÄUS, L. H., HEKELER, E., MALSY-MINK, J., KUTZERA, S., FRAUNE, C., GÖBEL, C., HULAND, H. & SCHLOMM, T. 2016. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *European Urology*, 69, 592-598.
- STABILE, A., PELLEGRINO, A., MAZZONE, E., CANNOLETTA, D., DE ANGELIS, M., BARLETTA, F., SCUDERI, S., CUCCHIARA, V., GANDAGLIA, G., RAGGI, D., NECCHI, A., KARAKIEWICZ, P., MONTORSI, F. & BRIGANTI, A. 2022. Can Negative Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Avoid the Need for Pelvic Lymph Node Dissection in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients? A Systematic Review and Meta-analysis with Backup Histology as Reference Standard. *Eur Urol Oncol*, 5, 1-17.
- TU, X., ZHANG, C., LIU, Z., SHEN, G., WU, X., NIE, L., CHANG, T., XU, H., BAO, Y., YANG, L. & WEI, Q. 2020. The Role of (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front Oncol*, 10, 1365.
- UPRIMNY, C., KROISS, A. S., DECRISTOFORO, C., FRITZ, J., VON GUGGENBERG, E., KENDLER, D., SCARPA, L., DI SANTO, G., ROIG, L. G., MAFFEY-STEFFAN, J., HORNINGER, W. & VIRGOLINI, I. J. 2017. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44, 941-949.

- WILCZAK, W., WITTMER, C., CLAUDITZ, T., MINNER, S., STEURER, S., BÜSCHECK, F., KRECH, T., LENNARTZ, M., HARMS, L., LELEU, D., AHRENS, M., INGWERTH, S., GÜNTHER, C. T., KOOP, C., SIMON, R., JACOBSEN, F., TSOURLAKIS, M. C., CHIRICO, V., HÖFLMAYER, D., VETTORAZZI, E., HAESE, A., STEUBER, T., SALOMON, G., MICHL, U., BUDÄUS, L., TILKI, D., THEDERAN, I., FRAUNE, C., GÖBEL, C., HENRICH, M. C., JUHNKE, M., MÖLLER, K., BAWAHAB, A. A., UHLIG, R., ADAM, M., WEIDEMANN, S., BEYER, B., HULAND, H., GRAEFEN, M., SAUTER, G. & SCHLOMM, T. 2018. Marked Prognostic Impact of Minimal Lymphatic Tumor Spread in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 74, 376-386.
- YAXLEY, J. W., DAGHER, J., DELAHUNT, B., EGEVAD, L., SRIGLEY, J. & SAMARATUNGA, H. 2018. Reconsidering the role of pelvic lymph node dissection with radical prostatectomy for prostate cancer in an era of improving radiological staging techniques. *World Journal of Urology*, 36, 15-20.

8. Zusammenfassung / Abstract (Deutsch)

Hintergrund

Trotz moderner Bildmodalitäten ist die nodale Ausbreitungsdiagnostik für Prostatakarzinome (PCa) vor einer radikalen Prostatektomie (RP) schwierig. Die Sichtbarkeit von Lymphknotenmetastasen (LKM) ist beeinflusst durch ihre Größe.

Ziel

Die Studie soll die Verteilung der maximalen Metastasendurchmesser in LKM (im Folgenden „Größe“ genannt) von LKM bei nodal-positiven Patienten beschreiben. Ferner werden die Konsequenzen dieser Größe auf Sichtbarkeit im prä-operativen Staging und auf die Prognose untersucht.

Studiendesign und Patienten

Es wurden 2.705 Patienten mit pN1-Erkrankung zum Zeitpunkt der RP mit kumulativ 7.510 Lymphknotenmetastasen identifiziert. Deskriptive und multivariable Analyse evaluierten das Risiko einer Erkrankung mit nur Mikrometastasen (MM) sowie die prä-operative Sichtbarkeit der LKM. Kaplan-Meier-Schätzungen sowie die Cox-Regression wurden zur Analyse des biochemischen Rezidiv-freien Überleben (BCRFÜ) stratifiziert nach reiner Mikrometastasierung oder Vorliegen größerer LKM verwendet.

Ergebnisse

Die mediane LKM-Größe war 4,5 mm (Interquartil-Abstand (IQA): 2-9mm). Von 7.510 LKM, waren 1.966 (26%) Mikrometastasen (≤ 2 mm). Im prä-operative Staging wiesen 526 Patienten (19%) einen auffälligen Befund auf (in Patienten mit PSMA-PET/CT: 169/344, 49%). In multivariabler Analyse zeigten sich der PSA-Wert (OR: 0,98), das Alter bei RP (OR: 1,01), ein Gleason Score größer 7 in der Biopsie (OR: 0,73), der Prozentanteil an positiven Stanzeln bei der Biopsie (OR: 0,36) und eine neoadjuvante Therapie (OR: 0,51) als signifikante Prädiktoren für das ausschließliche Vorliegen von Mikrometastasen ($p < 0,05$). Solche Patienten wiesen im Vergleich zu Patienten mit größeren LKMs ein längeres BCRFÜ (im Median: 60 versus 29 Monate; $p < 0,0001$) auf.

Zusammenfassung

26% der LKMs waren Mikrometastasen (≤ 2 mm). Ungünstige klinische Parameter waren invers mit dem Vorliegen von ausschließlich Mikrometastasen assoziiert. Die PSMA-PET/CT detektierte viele dieser nicht. LKM-Größe und -Anzahl waren relevant für die Prognose.

9. Zusammenfassung / Abstract (Englisch)

Background

Despite modern imaging modalities, lymph-node staging before radical prostatectomy (RP) remains challenging in patients with prostate cancer (PCa). The visibility of lymph-node metastases (LKMs) is critically influenced by their size.

Objective

This study aims to describe the distribution of maximal tumor diameters (i.e., size) in LKMs of pN1-PCa at RP and its consequences on visibility in preoperative imaging and oncological outcomes.

Design, setting, and participants

A total of 2705 consecutive patients with pN1-PCa at RP, harboring a cumulative 7510 LKMs, were analyzed. Descriptive and multivariable analyses addressed the risk of micrometastases (MM)-only disease and the visibility of LKMs. Kaplan-Meier curves and Cox analyses were used for biochemical recurrence-free survival (BCRFS) stratified for MM-only disease.

Results

The median LKM size was 4.5mm (interquartile range (IQA): 2.0-9.0mm). Of 7510 LKMs, 1966 (26%) were MM (≤ 2 mm). On preoperative imaging, 526 patients (19%) showed suspicious findings (PSMA-PET/CT: 169/344, 49%). In multivariable analysis, prostate-specific antigen (PSA) (OR 0.98), age (OR 1.01), a Gleason score greater than 7 at biopsy (OR 0.73), percentage of positive cores at biopsy (OR 0.36), and neoadjuvant treatment (OR 0.51) emerged as independent predictors for less MM-only disease ($p < 0.05$). Patients with MM-only disease compared to those harboring larger LKMs had a longer BCRFS (median 60 versus 29 months, $p < 0.0001$).

Conclusion

Overall, 26% of LKMs were MM (≤ 2 mm). Adverse clinical parameters were inversely associated with MM at RP. Consequently, PSMA-PET/CT did not detect a substantial proportion of LKMs. LKM size and count are relevant for prognosis.

10. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Nach initialer Festlegung des Promotionsthemas erfolgte eine eigenständige systematische Literaturrecherche in den gängigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library und Clinicaltrials.gov durch mich (F. Falkenbach). Hierbei wurden auch Studien zu Größenverteilung von Lymphknotenmetastasen anderer solider Tumore (wie Hodentumore oder Brustkrebs) und pathologische Untersuchungsmethoden berücksichtigt. Zusammenfassend zeigte sich, dass zum vorliegenden Thema bisher kaum Evidenz besteht, obschon die Größe von Lymphknotenmetastasen oft als Hindernis für ein bildgebendes Lymphknotenstaging genannt wurden. Um die Aufbereitung der Lymphadenektomie-Präparate und die Erhebung des maximalen Durchmessers von Lymphknotenmetastasen in der Pathologie besser zu verstehen, erfolgte eine einwöchige Hospitation durch mich (F. Falkenbach) im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (bei Prof. Dr. G. Sauter).

Basierend hierauf wurde ein Studienprotokoll von Prof. Dr. L. Budäus und mir (F. Falkenbach) gemeinsam entwickelt und in unserem klinik-internen Peer-Review-Verfahren (*Study Board*) genehmigt.

Die für diese Analyse relevanten Patienten konnten zwar in unserer prospektivgeführten internen Forschungsdatenbank („Martini-Data“) identifiziert werden, jedoch fehlten wesentliche Datenpunkte zur Durchführung der Analysen dieser Studie. Konkret entwickelte ich (F. Falkenbach) zusammen mit unseren Bioinformatiker Dr. Pierre Tennstedt hierfür eine eigenständige Eingabemaske, um fehlende Informationen für jeden Patienten aus der klinischen Fallakte in die Forschungsdatenbank nachtragen zu können. Im Detail wurde für jede Lymphknotenmetastase (> 7.500) die Größe (mikroskopisch / makroskopisch), ihre Lage sowie andere Parameter (wie erfolgte immunhistochemische Untersuchung) nachgetragen. Auch mussten Informationen zu den prä-operativ erfolgten Staging-Untersuchungen allesamt nachgetragen werden (> 5.000 Bildgebungsbefunde wurden erneut gesichtet). Ferner erfolgte eine Plausibilitätsprüfung aller eingeschlossenen Fälle und fehlerhafte Einträge wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Eingabemaske wurde hierbei kontinuierlich weiterentwickelt und zeigte sich zuletzt so intuitiv und benutzerfreundlich, dass sie für weitere Forschungsprojekte anderer KollegInnen verwendet wurde.

Nachdem die Eingaben von insgesamt mehr als 25.000 fehlenden Datenpunkten durch mich (F. Falkenbach) abgeschlossen waren, konnte eine pseudonymisierte und datenschutzkonforme Auslese der Patientendaten erfolgen. Aufgrund der Komplexität dieses Datensatzes waren hierbei mehrere Wiederholungen notwendig, um die Daten in einem sinnvoll bearbeitbaren Format zu erhalten.

Parallel hatte ich mir selbständig die Anwendung der statistischen Software "R" (R Foundation for Statistical Computing) mittels eines Online-Kurses des Institutes für

Medizinische Biometrie und Epidemiologie am UKE sowie weiterer Fachliteratur angeeignet. Folglich konnte ich (F. Falkenbach) mit Unterstützung durch PD Dr. S.-R. Leyh-Bannurah eigenständig die notwendigen Analysen an den vorhandenen Datensätzen durchführen. Die Festlegung der statistischen Methoden und verwendeten optischen Repräsentationen erfolgte hierbei durch Prof. Dr. L. Budäus und mich (F. Falkenbach).

Das Manuskript wurde durch mich (F. Falkenbach) und meine Ko-Autoren unter Supervision durch Prof. Dr. L. Budäus geschrieben und zur Veröffentlichung im Fachmagazin *World Journal of Urology* eingereicht. In einem ausgedehnten Peer-Review-Verfahren wurden mehr als 20 Fragen der Gutachter beantwortet und das Manuskript entsprechend angepasst. Dies verbesserte das fertige Manuskript insgesamt deutlich.

Das *World Journal of Urology* berichtet über die neuesten Entwicklungen im Bereich der Urologie und gehört zu den wichtigsten, PubMed-gelisteten Journalen mit Peer-Review Verfahren in der Urologie (Impact Factor 3,4 im Jahr 2022).

11. Danksagungen und Widmung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. L. Budäus bedanken. Wissenschaftlich wie auch menschlich hätte ich mir keinen besseren Mentor wünschen können. Er hat mir gezeigt, was einen guten Arzt und Wissenschaftler ausmachen.

Auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Prof. Budäus sowie dem ganzen Team der Martini-Klinik gilt mein tief empfundener Dank. Besonders Dr. Mykita Kachanov stand mir immer unterstützend zur Seite.

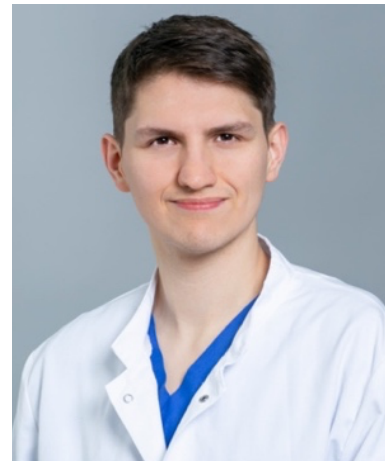
Ferner danke ich den anonymen Gutachtern des Peer-Review Verfahrens. Ihre gründliche und ausführliche Arbeit hat das Manuskript substanziell verbessert und ich habe viel über gutes wissenschaftliche Arbeiten dabei gelernt.

Ich danke meinen Vater für das Herzblut, das er in mich und meine Ausbildung gesteckt hat.

Ich widme dieser Arbeit meiner Ehefrau Julia für Ihre Liebe, Nachsicht und Toleranz.

12. Lebenslauf

Fabian Anton Wolfgang Falkenbach
geboren am **20.05.1994** in **Düren, Deutschland**



Martini-Klinik Prostatakrebszentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Martini-Str. 52, Gebäude Ost 46,
20246 Hamburg, Germany
Telefon: +49 (0)40 7410-51300
Mail: f.falkenbach@uke.de

Berufserfahrung

- Seit 10/2021 Assistenzarzt der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Graefen)
- 08/2019-09/2021 Assistenzarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Poliklinik, Universitätsklinikum Heidelberg
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Hohenfellner)
- 02-05/2021 Rotation an das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, Sektion Translationale Uroonkologie
(Leitung: Dr. med. S. Zschäbitz)
- 2016 – 2019 Studentischer Rufdienst der Chirurgie, Neckar-Odenwald-Kliniken Mosbach
- 2015 – 2017 Studentische Hilfskraft, Krankenhaus Salem Heidelberg

Ausbildung

- 2019 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 2018-2019 Praktisches Jahr am SLK-Klinikum Am Gesundbrunnen, Heilbronn und Universitätsklinikum Heidelberg (Wahlfach: Urologie)
- 2014-2019 Klinische Ausbildung, Universität Heidelberg
- 2012-2014 Vorklinische Ausbildung, Medizinische Hochschule Hannover
- 2012 Allgemeine Hochschulreife, Stiftisches Gymnasium Düren

13. Publikationsliste (Auswahl)

Erstautor (allein oder geteilt):

Ambrosini F, **Falkenbach F**, Budäus L, Steuber T, Graefen M, Koehler D, et al. Comparative analysis of robot-assisted and open approach for PSMA-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023.

Falkenbach F, Ambrosini F, Tennstedt P, Eiber M, Heck MM, Preisser F, et al. EAU Biochemical Recurrence Risk Classification and PSA Kinetics Have No Value for Patient Selection in PSMA-Radioguided Surgery (PSMA-RGS) for Oligorecurrent Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(20).

Falkenbach F, Maurer T. PSMA-targeted fluorescence guidance for robotic-assisted prostatectomy. Nature Reviews Urology. 2023.

Falkenbach F, Knipper S, Koehler D, Ambrosini F, Steuber T, Graefen M, et al. Safety and efficiency of repeat salvage lymph node dissection for recurrence of prostate cancer using PSMA-radioguided surgery (RGS) after prior salvage lymph node dissection with or without initial RGS support. World Journal of Urology. 2023.

Falkenbach F, Ambrosini F, Kachanov M, Budäus L. Transperineale Prostatabiopsie. Uro-News. 2023;27(3):36-43.

Falkenbach F, Maurer T. [Metastasis-directed therapy in solitary oligorecurrent prostate cancer without androgen deprivation therapy-a commentary]. Urologie. 2023.

Ko-Autorenschaften:

Darr C, Costa PF, Kahl T, Moraitis A, Engel J, Al-Nader M, et al. Intraoperative Molecular Positron Emission Tomography Imaging for Intraoperative Assessment of Radical Prostatectomy Specimens. European Urology Open Science. 2023;54:28-32.

Koehler D, Trappe S, Shenan F, Karimzadeh A, Apostolova I, Klutmann S, et al. Prostate-specific membrane antigen radioguided surgery with negative histopathology: an in-depth analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023.

Kachanov M, Budäus L, Beyersdorff D, Karakiewicz PI, Tian Z, **Falkenbach F**, et al. Targeted Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy for Quantitative Gleason 4 Grading Prediction in Radical Prostatectomy Specimens: Implications for Active Surveillance Candidate Selection. Eur Urol Focus. 2022.

Leyh-Bannurah SR, Boiko S, Beyersdorff D, **Falkenbach F**, Ekrutt J, Maurer T, et al. Pan-segmental intraprostatic lesions involving mid-gland and apex of prostate (mid-apical lesions): assessing the true value of extreme apical biopsy cores. *World J Urol.* 2022;40(7):1653-9.

Nientiedt C, Budczies J, Endris V, Kirchner M, Schwab C, Jurcic C, et al. Mutations in TP53 or DNA damage repair genes define poor prognostic subgroups in primary prostate cancer. *Urol Oncol.* 2022;40(1):8.e11-8.e8.

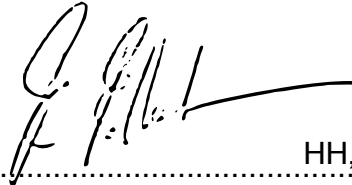
14. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: HH, 17.11.23

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized first name and a last name, followed by a horizontal line extending to the right.