

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Sentinel-Lymphknotenentfernung
beim Prostatakarzinom - ein
logisches Konzept?**

Loidl W, Weckermann D

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2009; 16 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 4-6

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Prostatakarzinom – ein logisches Konzept?

W. Loidl, D. Weckermann

Der Lymphknotenstatus ist ein wesentlicher prognostischer Faktor bei Patienten mit Prostatakarzinom, die einer kurativen Therapie zuzuführen sind. Aus einer extensiven Lymphadenektomie und durch die onkologische Erfahrung des Urologen mit dessen Respekt gegenüber den Grenzen dieser Methode und den Organgrenzen des tumortragenden Gewebes resultiert eine Reduktion des Risikos auf ein Lokalrezidiv. Die exakte Durchsuchung der Gewebeteile durch den Pathologen ermöglicht eine bessere Beurteilung des Tumorgewebes.

Die Ziele einer Lymphadenektomie im Rahmen eines kurativen Eingriffs sind ein genaueres pathologisches Staging, die Definition wichtiger prognostischer Faktoren für die Patienten bezüglich einer adjuvanten Therapie, eine mögliche Veränderung des therapeutischen Vorgehens überhaupt, die eventuelle Verbesserung der lokalen und regionalen Tumorsituation und die Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens. Die Entscheidung zur Durchführung einer Lymphadenektomie ist abhängig vom vorhandenen PSA-Wert, vom Gleason-Score, vom klinischen Tumorstadium inkl. der rektalen digitalen Untersuchung. Beim niedrigmalignen Karzinom ist die Lymphadenektomie nicht lebensverlängernd, wobei es beim Intermediate- und High-risk-Tumor Hinweise auf eine Lebensverlängerung gibt.

Klein et al. beweisen, dass es keinen Unterschied im Überleben bei Patienten mit Low-risk-PCa gibt, wenn sie lymphadenektomiert oder nicht lymphadenektomiert werden [1]. Beim Low-risk-Prostatakarzinom nach der Einteilung von D'Amico et al. und nach Einschätzung der Partin-Nomogramme ergibt sich ein niedriges Risiko von 0–2 % für Lymphknotenmetastasen. Die Berner Arbeitsgruppe um Studer findet bei einem PSA-Wert < 10 und der Entfernung von > 10 Lymphknoten 4 % positive Lymphknoten im Stadium pT2 und 40 % im Stadium pT3a, pT3b und pT4 [2]. Diese Daten spiegeln sich auch in

den Ergebnissen von Heidenreich et al. [3] wider, wo 10 % der Lymphknoten bei einem Gleason-Score von 5–7 positiv waren und 57 % bei einem Gleason-Score von 8–10. Die Schweizer Daten zeigen, dass Patienten mit einem Tumorstadium T1c und einem Gleason-Score von ≥ 7 auf jeden Fall lymphadenektomiert werden sollten, da die Wahrscheinlichkeit von positiven Lymphknoten über 13 % liegt [2].

Für das klinische Lymphknotenstaging sind Sonographie, MRI, CT und PET-CT von geringer Bedeutung. Aus Europäischen Daten (2007) [4] ist ersichtlich, dass der lokal begrenzte Tumor 12 %, der Tumor mit Kapselpenetration 21 % und der Samenblasen-Invasionstumor 51 % positive Lymphknoten aufweisen kann. Bei lokalem Stadium wird die kombinierte Möglichkeit der endorektalen und phasischen Array-MRIs mit 3 Tesla vermehrt eingesetzt. Beim MRT mit Nanopartikel absorbieren benigne Lymphknoten das Kontrastmittel, maligne Lymphknoten nehmen dieses Mittel nicht auf. Es ist auf diese Weise auch ein Minimalbefall mit Tumorzellen darstellbar. Das Cholin-PET weist eine 80 %ige Sensitivität und eine 96 %ige Spezifität in der Groninger Gruppe auf [5]. Positive Lymphknoten mit einer Größe von über 1 cm „leuchten“ sehr gut, kleinere „leuchten“ schlecht bis überhaupt nicht.

Wichtige Fragestellungen nach dem Ausmaß der Lymphadenektomie, nach der Anzahl der Lymphknoten, dem Patientenkollektiv, den Komplikationen und Nebenwirkungen sind zu beantworten. Die Komplikationen der Lymphadenektomie sind Lymphödeme, Lymphozelen, Thrombose, Embolie und Tod. Bei der pelvinen Lymphadenektomie treten in 10 % der Fälle Lymphozelen auf, in 6 % eine Thrombose, in 1 % Embolien und ebenfalls 1 % Lymphödeme, abhängig vom Operateur. Die Re-Eingriffe und Re-Interventionen bei Patienten mit extensiver Lymphadenektomie und Lymphozele betragen über 50 %. Die Risikofaktoren für Lympho-

zele und eine Re-Intervention stellen das Alter des Patienten, der Body-Mass-Index, die ASA-Klassifikation, das klinische Tumorstadium, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und die Erfahrung des Operateurs dar.

Die Re-Intervention bei der Lymphozele besteht aus dem sogenannten „Unroofing“ oder Fensterung, der laparoskopischen Fensterung der Lymphozele oder der perkutanen Lymphozelen-drainage. Die offene Drainage ist bei der infizierten Lymphozele notwendig. Der Patient ist genauestens vor etwaigen Eingriffen zu informieren. Zur Vermeidung von Lymphozelen wird in der Schweiz grundsätzlich eine Ligatur empfohlen, vor allem des distalen Absetzungsrandes zum Bein, keine Clips, keine Koagulation. Es sollten zwei Drains platziert werden, wobei die Entfernung bei 50 ml/ 24 Stunden erfolgt. Die Injektion von Heparin sollte in den Oberarm appliziert werden. Durch die Ausparung der Schicht außerhalb und um die A. iliaca externa können Lymphödeme vermieden werden. Der Retraktor sollte die Vena iliaca nicht während der Operation komprimieren. Auch die aggressive Frühmobilisierung der Patienten ist ebenfalls sehr wichtig.

Allgemein werden vier unterschiedliche Lymphknoten-dissektionskonzepte unterschieden. Bei der minimalen Lymphadenektomie werden lediglich die obturatorischen Lymphknoten entfernt. Die meisten Urologen führen die modifizierte oder Standardlymphadenektomie durch, bei der zusätzlich zu den obturatorischen Lymphknoten noch die Externa-Lymphknoten entfernt werden. Bei der ausgedehnten Lymphadenektomie werden die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca externa bis zur Bifurkation der Fossa obturatoria und darüber hinaus die Lymphknoten der Region der Vena iliaca interna entfernt. Erst 2002 wurde von Heidenreich et al. die extensive Lymphadenektomie beschrieben, die zu einer vermehrten Entfernung von positiven Lymphknoten geführt hat [6].

Die „superextensive“ Lymphadenektomie mit der Erweiterung bis zur Aorta bzw. zum Inguinallymphknoten wurde von Studer et al. beschrieben [7]. In den klassischen Regionen waren nur 38 %, in der internen Region alleine 25 % positive Lymphknoten zu finden. Somit ist die interne Region die wichtigste Region. Entscheidend ist hier aber immer das unterschiedliche Patientenkollektiv. Die Hopkins Klinik behandelt massiv vorselektionierte Patienten, bei denen die Tumorload schon von vornherein geringer war als in den anderen Gruppen. Joslyn et al. zeigen ein besseres Überleben bei 10 und mehr Lymphknoten, die entfernt worden sind, ebenfalls beim Patienten mit pN0 [8].

Heidenreich et al. haben die Ergebnisse der Standardlymphadenektomie (100 Patienten) mit denen einer ausgedehnten Lymphadenektomie bei einer ähnlich großen Patientenzahl verglichen [9]. Durch eine ausgedehnte Lymphknoten-dissektion wurden mehr Lymphknoten entfernt und dabei häufiger lymphknotenpositive Patienten nachgewiesen (26 vs 12 %). In Bern wurden durch ausgedehnte Lymphadenektomie median 21 Lymphknoten entfernt und dabei in 24 % der Fälle Lymphknotenmetastasen nachgewiesen [10]. Nahezu 60 % der Patienten hatten positive Interna-Lymphknoten, bei fast 20 % waren ausschließlich die Interna-Lymphknoten positiv. Diese und viele andere Arbeiten belegen, dass die Interna-Lymphknoten bei der Lymphknoten-dissektion unbedingt berücksichtigt werden sollten.

In der Literatur differieren die Angaben zur Häufigkeit lymphknotenpositiver Patienten. Dies ist bedingt durch Unterschiede in den Patientenkollektiven, vor allem aber durch differierende Techniken der Lymphknoten-dissektion und Unterschiede in der histopathologischen Aufarbeitung der Lymphknotenpräparate.

Schildwächter-Lymphknoten sind die ersten Filterstationen, über die ein Tumor oder Organ drainiert wird. Sie sind durch direkte Lymphbahnen mit der Raumforderung bzw. dem Primärtumor-tragenden Organ verbunden. Wenn Tumorzellen das Organ verlassen haben, siedeln sie sich zuerst in den Schildwächter-Lymphknoten an. Von dort aus können sekundäre, nachgeordnete Lymph-

knoten oder entferntere Regionen befallen werden. Wenn die Schildwächterlymphknoten histopathologisch tumorfrei sind, hat der Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Lymphknotenmetastasen. Denn die Sensitivität der Methode ist hoch (95 %), die Falsch-Negativ-Rate gering (< 5 %). Falsch-negative Ergebnisse, d.h. positive nachgeschaltete Lymphknoten bei tumorfreien Sentinellymphknoten findet man in der Regel nur bei ausgedehnten Tumoren, wenn die primären Lymphbahnen durch Tumorzellen okkludiert worden sind.

Die Sentineltechnik wurde von der Augsburger Gruppe für das Prostatakarzinom entwickelt. Dabei wird ein radioaktiver Tracer – verwandt wird ein technetiummarkiertes Nanokolloid mit einer Partikelgröße von 80 nm – am Tag vor der Operation unter Ultraschallkontrolle in die Prostata injiziert. Wird die Methode laparoskopisch angewandt, dann wird in der Regel ein Tracer mit höherer Teilchengröße verwendet. Denn es gilt: Je höher die Teilchengröße ist, desto weniger Sentinellymphknoten (SLN) werden dargestellt. Um die Ergebnisse innerhalb eines Kollektivs oder zwischen verschiedenen Kollektiven vergleichen zu können, muss der gleiche Tracer verwandt werden.

Bei der Tracerapplikation werden volumenabhängig 2–3 Injektionen pro Prostatalappen vorgenommen. Eine Lokalanästhesie ist nicht nötig. Der Tracer wird peripher injiziert, verteilt sich in der Prostata und wandert über Lymphbahnen in die primären Filterstationen. Zwei Stunden später werden die tracerbeladenen Lymphknoten in einem Lymphabflussszintigramm dargestellt. Nach 24 Stunden erfolgt die Lymphadenektomie. Dann ist der Tracer immer noch bei vertretbar geringer Radioaktivität mit der Gamma-Sonde in den Schildwächterlymphknoten nachweisbar.

Die Augsburger Gruppe wendet die Sentineltechnik seit 1998 beim Prostatakarzinom an. Das Verfahren wurde durch Kombination der Sentinelmethode mit einer ausgedehnten pelvinen Lymphknoten-dissektion validiert. Die Falsch-Negativ-Rate lag unter 5 %.

Die Auswertung der Ergebnisse der ersten 1055 Patienten zeigt, dass ca. 20 %

der Patienten Lymphknotenmetastasen haben. Wäre bei diesen Patienten nur eine minimale Lymphadenektomie entlang des Nervus obturatorius durchgeführt worden, dann wären nur 15 % der Patienten richtig erkannt worden. Mit der Standard-Lymphadenektomie wären 37 % der Patienten richtig klassifiziert worden. Mit der extendierten Lymphadenektomie wären 85 % der Patienten als pN-positive Patienten erkannt worden. In 15 % der Fälle lagen die Metastasen außerhalb des Gebiets der extendierten Lymphadenektomie, z. B. pararektal, paravesikal oder tief präsakral.

Auch die histopathologische Aufarbeitung der Lymphknotenpräparate ist entscheidend. In Augsburg wird jeder Schildwächter-Lymphknoten in 2 mm dicke Scheiben zerlegt. Von jeder Scheibe werden dann 5 Serienschnitte angefertigt; 4 Schnitte werden mit Hämatoxylin-Eosin und ein Schnitt immunhistochemisch gefärbt. Dieses sog. „Ultra-staging“ ist auch verantwortlich dafür, dass im Augsburger Kollektiv viele Mikrometastasen nachgewiesen worden sind.

Verglichen mit der extendierten Lymphadenektomie hat die Sentinelmethode eine geringere Morbidität, vor allem eine niedrigere Inzidenz von Lymphozelen, da weniger Lymphknoten entfernt werden. Durch geringeren Zeitaufwand und Reduktion der Morbidität können Kosten reduziert werden. Beim Prostatakarzinom sind in der Regel 6–7 Schildwächterlymphknoten nachweisbar. Dies hängt damit zusammen, dass die primären Lymphknoten des gesamten Organs dargestellt werden.

Im Augsburger Kollektiv hatten 24 % der lymphknotenpositiven Patienten ausschließlich Metastasen im Internastromgebiet. Diese Patienten wären mit einer minimalen oder Standardlymphadenektomie nicht richtig erkannt worden. Nur durch eine extendierte Lymphadenektomie wäre das Lymphknotenstadium richtig erfasst worden.

Wenn die Schildwächter-Lymphknoten Metastasen aufweisen, können auch nachgeordnete, sekundäre Lymphknoten positiv sein. Dies bedeutet, dass im Falle positiver Schildwächterlymphknoten zusätzlich eine extendierte Lymph-

adenektomie durchgeführt werden sollte. In einer bislang nicht veröffentlichten Studie wurde überprüft, auf welcher Metastasengröße die Schnellschnitt-diagnostik zuverlässig ist. Es zeigte sich, dass die Schnellschnitt-diagnostik erst bei Metastasen ≥ 4 mm richtige Ergebnisse liefert.

Da ein Teil der mikrometastasierten Patienten unbehandelt einen frühen biochemischen Progress nach radikaler Prostatektomie entwickeln wird, könnte eine adjuvante Strahlentherapie eventuell in Kombination mit Hormontherapie die Prognose dieser Patienten verbessern.

Literatur:

1. Weight CJ, Reuter AM, Gunn PW et al. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology* 2008; 71: 141–5.
2. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GM et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA < 10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006; 50: 272–9.
3. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 29–37.
4. Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FK et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2007; 51: 1573–81.
5. De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 331–5.
6. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681–6.
7. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GM et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 344–52.
8. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 68: 121–5.
9. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681.
10. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168: 514.

Prof. Dr. med. Dorothea Weckermann

Von 1978 bis 1983 Medizinstudium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Promotion 1983 (Thema: Fettinduzierte Gefäßalterationen bei der Ratte – eine ultrastrukturelle, morphometrische und biochemische Studie). Von 1983 bis 1984 Praktisches Jahr in Ludwigsburg, 1984 Approbation. Von 1984 bis 1986 Assistenzärztin an der Urologischen Klinik und von 1986 bis 1987 Assistenzärztin an der Chirurgischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Von 1987 bis 1990 Assistenzärztin an der Urologischen Klinik Augsburg. 1989 Facharztanerkennung. Von 1990 bis 1991 Oberärztin, von 1991 bis Mai 2008 leitende Oberärztin an der Urologischen Klinik Augsburg. Seit Juni 2008 Chefärztin der Urologischen Klinik Augsburg.



2002 Habilitation an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Thema: Die Prognose des lokoregionären Prostatakarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Tumorzellnachweises im Knochenmark). 2004 Berufung zur Direktorin der Urologischen Klinik des Franziskus Hospitals Bielefeld. September 2004 vorzeitige Berufung zur Direktorin der Urologischen Klinik des Klinikums Augsburg (Nachfolge von Prof. Dr. R. Harzmann). Dezember 2004 Berufung zur Direktorin der Urologischen Klinik des Klinikums Dortmund. 2006 Umhabilitation an die Christian-Albrechts-Universität Kiel. 2008 Ernennung zur außerplanmäßigen Professorin der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dorothea Weckermann
Klinikum Augsburg, Urologische Klinik, D-86156 Augsburg, Stenglinstraße 2
E-mail: dorothea.weckermann@klinikum-augsburg.de



Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Geboren 1957 in Linz. Medizinstudium in Innsbruck, wissenschaftliche Arbeiten während des Studiums in Innsbruck für Prof. Dr. H. Marberger und Prof. Dr. G. Jakse. 1983 Promotion. 1984–1986 Turnus BHS in Linz und LKA Salzburg. 1986–1991 FA-Ausbildung BHS Linz unter Prim. Dr. A. Schorn und Doz. Dr. M. Riccabona. 2003–2004 Oberarzt an der Universitätsklinik Wien unter Prof. Dr. M. Marberger. Seit 2004 Leiter der Urologischen Abteilung, Barmherzige Schwestern Linz. Von 2002–2006 Leiter des Arbeitskreises Urologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie. 1994 bis 2003 ständiges Mitglied der GU-Gruppe der EORTC. 2006 Lehrbeauftragter der PMU Salzburg. 2007 CESAR-Mitglied.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. med. Wolfgang Loidl
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz, Urologische Abteilung
A-4020 Linz, Seilerstätte 4, E-Mail: Wolfgang.Loidl@bhs.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)