

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel

Peritonealflap zur Prophylaxe von Lymphozelen nach laparoskopischer,
robotisch-assistierter, radikaler Prostatektomie mit pelviner
Lymphknotendissektion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
Valentin Simon

aus
Lübeck
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Neuberger

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG UND HINTERGRUND.....	3
1.1 Prostatakarzinom.....	3
1.2 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms	7
1.3 Radikale Prostatektomie	9
1.4 Lymphozelen.....	12
1.5 Prophylaxe von Lymphozelen.....	22
2 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	31
3 MATERIAL UND METHODEN	32
3.1 Studiendesign	32
3.2 Rahmenbedingungen.....	32
3.3 Patientenkollektiv	32
3.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
3.5 Intervention	33
3.6 Outcome	37
3.7 Allokation	39
3.8 Erhebung, Management und Analyse der Daten	41
3.9 Monitoring	45
4 ERGEBNISSE	46
4.1 Patientengruppen.....	46
4.2 Endpunkte	53
5 DISKUSSION.....	63
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	63

5.2	Material und Methoden	65
5.3	Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur	71
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	77
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
8	TABELLENVERZEICHNIS	103
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	103
10	ANHANG	105
11	EIGENVERÖFFENTLICHUNGEN.....	118
12	LEBENS LAUF	119
13	DANKSAGUNG	120

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

4PPFF	4-Punkt Peritonealflap Fixation
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CT	Computertomographie
DRU	Digital Rektale Untersuchung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HDR	High-Dose Rate
HE	Hounsfield Einheit
HIFU	Hochintensivierter Fokussierter Ultraschall
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IRE	Irreversible Elektroporation
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR	Low-Dose Rate
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
LZ	Lymphozele
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
NNS	Number Needed to Screen
NNT	Number Needed to Treat
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomographie
PF	Peritonealflap
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting And Data System
PLND	Pelvine Lymphadenektomie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life
R1	Mikroskopischer Residualtumor
RARP	Robotisch-Assistierte Radikale Prostatektomie
RCT	Randomized Controlled Trial
RRP	Retropubische Radikale Prostatektomie

TNM	Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N), Metastasen (M)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VTP	Vaskuläre gezielte Photodynamische Therapie

1 EINLEITUNG UND HINTERGRUND

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In Deutschland war das Prostatakarzinom 2019 mit 68 579 Neuerkrankungen die häufigste bösartige Neubildung des Mannes, wobei nicht-melanotische Hautkrebsentitäten nicht berücksichtigt werden (RKI, 2022). Mit 15 040 von 124 560 (12,1 %) Krebssterbefällen beim Mann beanspruchte das Prostatakarzinom 2019 den zweiten Platz (RKI, 2022). Die 10-Jahres-Prävalenz beträgt 473 773 (RKI, 2022). Im Rahmen des demografischen Wandels nehmen Inzidenz und Prävalenz zu, was die gesundheitspolitische und sozioökonomische Relevanz der Erkrankung betont (AWMF, 2021).

Tabelle 1: Risiko- und Schutzfaktoren des Prostatakarzinoms

Alter	Der wichtigste Risikofaktor für das Prostatakarzinom ist das Alter: In Autopsiestudien steigt die Prävalenz von 5 % mit < 30 Jahren auf 59 % mit > 79 Jahren (Bell et al., 2015). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren, das mittlere Sterbealter bei 80 Jahren (RKI, 2021).
Verwandtschaft	Patienten mit erkrankten erstgradigen Verwandten werden mit einem höheren Prostatakarzinomrisiko, eine genetische Prädisposition bekräftigend, konfrontiert (Hemminki, 2012; Jansson et al., 2012). In einer Metaanalyse wird ein relatives Risiko für einen erstgradigen Verwandten mit Prostatakarzinom von 2,5 berechnet, welches für mehrere erstgradig betroffene Verwandte auf 3,5 steigt (Johns und Houlston, 2003). Ein junges Erkrankungsalter der erkrankten Verwandten erhöht ebenso das Prostatakarzinomrisiko (Johns und Houlston, 2003; Zeegers et al., 2003). Das hereditäre Prostatakarzinom tritt sechs bis sieben Jahre früher auf, ohne dass aggressive Verläufe zunehmen (Bratt, 2002; Randazzo et al., 2016).
Mutationen	Genomweite Assoziationsstudien identifizieren über 100 Suszeptibilitätsloci, welche mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko einhergehen (Amin Al Olama et al., 2015). Pathogene Keimbahnvarianten lassen sich in 15-17 % stadienunabhängig nachweisen (Giri et al., 2019; Nicolosi et al., 2019). Unter anderem sind Tumor suppressierende DNA-Reparaturgene wie BRCA2 (4,5 %), CHEK2 (2,2 %), ATM (1,8 %), BRCA1 (1,1 %) alteriert (Giri et al., 2019). BRCA1 und BRCA2 Keimbahnmutationen korrelieren signifikant mit aggressiven Verlaufsformen mit Gleason ≥ 8 , ISUP ≥ 4 (International Society of Urological

	Pathology), nodalem Befall, Metastasen und schlechtem Outcome (Castro et al., 2013).
Wohnort	International weisen Nord- und Westeuropa die höchsten altersstandardisierten Neuerkrankungsraten pro 100 000 auf (Schweden 100,4 und Frankreich 99,0), gefolgt von Australien (72,5) und Neuseeland (92,9) sowie Nordamerika (Kanada 80,4 und USA 72,0), welche großteils auf demografische Alterung und Messung des PSA-Werts (Prostata-spezifisches Antigen) im Rahmen von Screeningprogrammen zurückzuführen sind (Ferlay et al., 2015; IARC, 2020). Die Inzidenzen im südostasiatischen Raum (China 10,2 und Indien 5,5) zählen zu den niedrigsten (IARC, 2020). In Europa zeigt die Inzidenzverteilung des Prostatakarzinoms ein Nord-Süd- und West-Ost-Gefälle zugunsten südlicher und östlicher Staaten (IARC, 2020). Aggressivere Verlaufsformen und früheres Erkrankungsalter sind mit afrikanischer Abstammung verknüpft (Chornokur et al., 2011; Karami et al., 2007).
Umweltfaktoren	Das Prostatakarzinomrisiko japanischer Männer, welche nach Kalifornien auswandern, gleicht sich dem Risiko amerikanischer Staatsbürger an, weshalb Lebensstil- und Umweltfaktoren als Einflussfaktor für die Progression vom latenten zum klinisch signifikanten Prostatakarzinom diskutiert werden (Leitzmann und Rohrmann, 2012; Shimizu et al., 1991). Nachtschichtarbeit erhöht ebenfalls das Prostatakarzinomrisiko um 2,8 % ($p = 0,030$) (Rao et al., 2015).
Inflammatorische Erkrankungen	Inflammatorische Erkrankungen wie die Gonorrhö sind mit einer höheren Prostatakarzinom Inzidenz (OR 1,31) und chronisch entzündliche Darm-erkrankungen mit einer erhöhten Rate Gleason ≥ 7 (HR 4,04; $p < 0,001$) assoziiert (Burns et al., 2019; Lian et al., 2015).
Metabolisches Syndrom	Kriterien des metabolischen Syndroms wie Hypertonie ($p = 0,035$) und Taillenumfang > 102 cm ($p = 0,007$) steigern das Prostatakarzinomrisiko, wobei Adipositas das Risiko für das High-Grade-Prostatakarzinom erhöht (OR 1,28; $p = 0,040$) (Esposito et al., 2013; Vidal et al., 2014).
Alkohol	Eine Metaanalyse zeigt eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Alkohol und einem Prostatakarzinom (Zhao et al., 2016).
Rauchen	Raucher weisen aggressivere Tumormerkmale und ein schlechteres Outcome auf (Brookman-May et al., 2019).
Phytoöstrogene	Phytoöstrogene etwa in Soja (OR 0,77; $p < 0,001$) senken die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu entwickeln (Applegate et al., 2018; Zhang et al., 2016).
Ejakulation	Ein protektiver Effekt hoher Ejakulationsfrequenzen wurde publiziert (Rider et al., 2016).
Lycopene	Metaanalysen identifizieren einen günstigen Effekt durch gekochte Tomaten und Lycopene auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms (Chen et al., 2015; Rowles

	et al., 2018), wobei randomisiert kontrollierte Studien den Nutzen von Lycoplen gegenüber Placebo weder widerlegen noch bekräftigen (Ilic und Misso, 2012).
Selen, Vitamin E	Selen und Vitamin E senken die Inzidenz des Prostatakarzinoms nicht (Lippman et al., 2009).
Testosteron	Niedriges freies Testosteron wird mit einer verminderten Prostatakarzinominzidenz assoziiert (Watts et al., 2018). Die Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer verändert das Prostatakarzinomrisiko nicht (Haider et al., 2015). 5-alpha-Reduktase-Hemmer verhindern oder verzögern zum einen die Entstehung eines Prostatakarzinoms, zum anderen müssen Nebenwirkungen und eine möglicherweise erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms mit hohem Risikoprofil abgewogen werden, weshalb die Europäische Arzneimittel-Agentur keine Zulassung für die Chemoprävention des Prostatakarzinoms erteilt (Andriole et al., 2010; Kramer et al., 2009; Thompson et al., 2003).

Zwar verändern chronische Erkrankungen, hormonelle Einflüsse und Lebensstilfaktoren das Prostatakarzinomrisiko, allerdings lassen sich hieraus keine präventiven diätischen oder pharmakologischen Interventionen ableiten, die über die Empfehlungen zur onkologischen und kardiologischen Primärprophylaxe hinausreichen (Arnett et al., 2019; EAU, 2021; Kushi et al., 2006).

1.1.2 Manifestationsformen

Das Prostatakarzinom ist eine heterogene Tumorentität: Neben langsamen, organbegrenzten Erkrankungsformen zeigen sich invasive, aggressive sowie metastasierte Verläufe. Bezüglich verschiedener Unterformen existieren folgende Definitionen:

Inzidentelle Prostatakarzinome: in 8,6-15 % der transurethralen oder enukleierten Resektionsmaterialien einer benignen Prostatahyperplasie diagnostiziert (Martino et al., 2004; Newman et al., 1982; van Andel et al., 1995).

Okkulte Prostatakarzinome: symptomatisch durch Lymphknoten- oder Knochenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor und identifiziert durch Bestimmung des PSA-Werts oder Histologie der Metastase (Mostofi et al., 1992).

Klinische Prostatakarzinome: irreguläre digital rektale Tastbefunde, Sonographien oder ein erhöhtes PSA (Mostofi et al., 1992).

Latente Prostatakarzinome: post mortem identifiziert und durch organbegrenztes sowie langsames Wachstum keinen Einfluss auf Mortalität und Lebensqualität (Bell et

al., 2015). Prävalenz des Prostatakarzinoms in einer Autopsiestudie von 59 % bei > 79-jährigen Patienten, welche an anderen Ursachen verstarben (Bell et al., 2015). Klinisch insignifikante Prostatakarzinome: Gleason-Score = 6 ohne Gleason 4 oder 5, organbegrenzt, Wachstum und Tumorstadium < 0,5 cm³ (Epstein et al., 1998; Epstein et al., 1994; Ohori et al., 1994).

1.1.3 Früherkennung, Diagnostik und Risikoklassifikation

Die Herausforderung im Rahmen der Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels Prostatastastuntersuchung und PSA besteht darin, den Nutzen einer Diagnose mit Therapie und Schaden einer Übertherapie in Bezug auf Morbidität und Lebensqualität abzuwägen. Gesetzliche Früherkennungsangebote für Männer ab 45 Jahren umfassen eine digitale rektale Untersuchung (DRU), welche als alleiniges Verfahren mit einer Sensitivität und Spezifität < 60 % zur Früherkennung des Prostatakarzinoms nicht überzeugt (AWMF, 2021; Naji et al., 2018). Die zusätzliche Quantifizierung des PSA-Werts als organspezifische Protease im Prostataepithel wird im Rahmen der Früherkennung kontrovers diskutiert (Stenman et al., 1999). Ein Cochrane Review analysiert fünf randomisiert kontrollierte Studien, wobei kein signifikanter Unterschied der prostataspezifischen Mortalität zwischen PSA-Früherkennung und Kontrollgruppe festgestellt wird (Ilic et al., 2013). Kontrastierend reduziert das PSA-Screening in der ERSPC-Studie in der Altersgruppe zwischen 55 und 69 Jahren nach 9, 11, 13 und 16 Jahren Follow-up die prostataspezifische Mortalität signifikant (Rate Ratio 0,8; $p < 0,001$ nach 16 Jahren) (Hugosson et al., 2019; Schröder et al., 2014). Im Nachbeobachtungszeitraum sinkt die Number needed to screen (NNS) von 1410 auf 570 und die Number needed to treat (NNT) von 48 auf 18 (Hugosson et al., 2019; Schröder et al., 2014). Die Quantifizierung des PSA-Wertes sollte bei Patientenwunsch nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile angeboten werden, sofern man Ursachen eines falsch hohen PSA-Wertes wie Tastuntersuchung der Prostata, Koloskopie, Katheterismus oder Prostatitis berücksichtigt (AWMF, 2021). Eine hohe PSA-Dichte (Quotient aus PSA-Konzentration und Prostatavolumen) ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Prostatakarzinoms verknüpft (EAU, 2022). Die Implementierung der MRT (Magnetresonanztomographie) bei Patienten mit PSA > 3 ng/ml verbessert durch MRT-Fusion die biopsische Detektion signifikanter Prostatakarzinome (21 % vs. 18 %) im Vergleich zur alleinigen Standardbiopsie und reduziert die Anzahl klinisch insignifikanter Prostatakarzinome

(4 % vs. 12 %), indem die Notwendigkeit einer Biopsie bildgebend evaluiert wird (Eklund et al., 2021). Das PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) klassifiziert das Risiko eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms für Läsionen in der multiparametrischen MRT (mpMRT) (EAU, 2022). PI-RADS in Kombination mit der PSA-Dichte präzisiert den positiv prädiktiven Wert (Boesen et al., 2019; Deniffel et al., 2021; Hansen et al., 2017; Schoots und Padhani, 2021). PI-RADS 3-5 Läsionen sollen einer systematischen und mpMRT-fusionierten Biopsie zugeführt werden (Padhani et al., 2019). Ob eine Biopsie zur Diagnosesicherung mittels histologischem Nachweis durchgeführt wird, hängt von klinischen und patientenspezifischen Faktoren ab: PSA, DRU, Bildgebung sowie therapeutische Konsequenzen, Alter und Komorbiditäten (EAU, 2022). Im Rahmen der Erstbiopsie werden 10-12 systematische Biopsien und zusätzlich mpMRT-Biopsien suspekter Läsionen entnommen (EAU, 2022). Verschiedene mpMRT-Biopsietechniken sind gleichwertig: Fusionsbiopsie (mpMRT wird mit Ultraschallbild fusioniert), in-bore MRT-Biopsie (Biopsie wird während der MRT durchgeführt) und kognitive Fusion (EAU, 2022).

Tabelle 2: Risikoklassifikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach D'Amico (AWMF, 2021)

Risiko	Kriterien
niedrig	Gleason ≤ 6 und PSA < 10 ng/ml und cT1 oder cT2a
mittel	Gleason = 7 oder PSA 10-20 ng/ml oder cT2b
hoch	Gleason ≥ 8 oder PSA > 20 ng/ml oder cT2c

1.2 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms

Active Surveillance

Der Ansatz der aktiven Überwachung (Active Surveillance) beschreibt das abwartende Verhalten mit PSA-, DRU- und mpMRT-Kontrolluntersuchungen, Folgebiopsien und die Initiierung einer kurativen Therapie im Falle eines Tumorprogresses; da andere kurative Strategien mit der Gefahr einer Übertherapie und hiermit einhergehender Morbidität assoziiert sind, soll Active Surveillance den neuen Standard der Versorgung von Patienten mit einem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko und einer Lebenserwartung > 10 Jahren darstellen (EAU, 2023).

1.3 Kurative Therapie des Prostatakarzinoms

Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RP) kann Patienten mit lokal begrenztem (cT1, cT2), lokal fortgeschrittenem (cT3, cT4) und fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cN1) angeboten werden (AWMF, 2021). Der Verzicht auf eine pelvine Lymphadenektomie (PLND) setzt ein niedriges Risikoprofil oder niedriges nodales Metastasierungsrisiko voraus (AWMF, 2021; EAU, 2023).

Brachytherapie

Im Rahmen der Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) werden Palladium-103- oder Iod-125-Seeds sonographisch- oder röntgengestützt in das Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil implantiert (AWMF, 2021). Das krankheitsfreie Überleben ähnelt alternativen Therapieformen in diesem Stadium (AWMF, 2021). Die LDR-Brachytherapie beeinflusst im Vergleich zur RP erektile Dysfunktion und Harninkontinenz positiv (AWMF, 2021). Im Vergleich zur intensitätsmodulierten perkutanen Strahlentherapie (IMRT) tritt im Rahmen der LDR-Brachytherapie weniger gastrointestinale und urogenitale Akut- und Spättoxizität auf (Eade et al., 2008). Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) therapiert in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie (74-80 Gy) das Prostatakarzinom der Kategorie T3c (AWMF, 2021).

Strahlentherapie

Die perkutane intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) als bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) mit einer Standardfraktionierung von 1,8 Gy bis 2,0 Gy und einer Gesamtdosis von 74 bis 80 Gy steht für das lokal begrenzte Prostatakarzinom aller Risikogruppen zur Verfügung und stellt eine gleichberechtigte Alternative zur RP dar (AWMF, 2021).

In Kombination mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Hormontherapie therapiert die perkutane Strahlentherapie (74-80 Gy) das lokal fortgeschrittene (cT3, cT4) und fortgeschrittene (cN1) Prostatakarzinom (AWMF, 2021).

Fokale Therapie

Ausreichende Daten oder der Nachweis der Gleichwertigkeit fehlen für fokale Therapien (EAU, 2021). Zu den fokalen Therapien zählen die vaskulär-gezielte photodynamische Therapie (VTP) mit photosensibilisierendem Padeliporfin, die hochintensive, fokussierte Ultraschallablation (HIFU) mit Kavitation und thermischen Effekten, die Kryotherapie mit Zerstörung durch Eiskristallisation und Mikrothromben sowie die irreversible Elektroporation (IRE) (Bates et al., 2021).

1.3.1 Palliative Therapieoptionen

Palliative Strategien umfassen Watchful Waiting sowie systemische Therapieformen mittels Androgendeprivation plus Chemotherapie oder weitere Antiandrogene je nach Tumorlast und/oder -risiko. Zudem stehen in diesem Setting zusätzlich supportive Therapieformen im Fokus. Die Therapieformen variieren zudem je nach Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Hormonsensitivität (AWMF, 2021).

1.4 Radikale Prostatektomie

Die RP berücksichtigt onkologische und funktionelle Aspekte: Die Resektion des Prostatakarzinoms umfasst die Vesiculae seminales, Ductus deferentes und pelvinen Lymphknoten bei entsprechendem Metastasierungsrisiko sowie Naht der vesicourethralen Anastomose (EAU, 2021). Die laparoskopische und robotisch-assistierte RP wird durch perineale und offene retropubische Techniken ergänzt (AWMF, 2021). Ein – je nach Tumorlokalisierung und Risikoklassifikation – ein- oder beidseitig nerverhaltendes Verfahren kann den Patienten zur Optimierung postoperativer funktioneller Ergebnisse (Potenz, Kontinenz) angeboten werden; dies geht jedoch mit einem erhöhten Risiko positiver Schnittränder einher (EAU, 2022).

Seit der ersten RARP (robotisch-assistierten radikalen Prostatektomie) mit dem da Vinci Surgical System® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) im Jahr 2000 entwickelte sich das Verfahren zur bevorzugten minimal-invasiven Technik (Binder et al., 2002; EAU, 2022). Die RARP führt im Vergleich zur offenen RP in einer randomisierten Phase III Studie zu geringeren Blutverlusten und verkürzten Dauer des stationären Aufenthalts (Yaxley et al., 2016).

1.4.1 Lymphadenektomie

Lymphogen metastasiert das Prostatakarzinom zunächst in obturatorische Wächterlymphknoten sowie weiter in iliakale, präsakrale, pararektale, paravesikale, paraaortische und präprostatistische Lymphknoten (Grivas et al., 2021).

Während die PLND das N-Staging präzisiert, sodass – je nach Tumoraggressivität, Ausbreitung und Schnittrand – eine adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege sowie Androgendeprivation bei pN1 angeboten werden kann, konnte der therapeutische Effekt in einer Metaanalyse nicht belegt werden (EAU, 2022; Fossati et al., 2017). In zwei randomisiert kontrollierten Studien verbessert die extendierte im Vergleich zur limitierten PLND frühe onkologische Ergebnisse ebenfalls nicht (Lestingi et al., 2021; Touijer et al., 2021). Zugleich ist die PLND mit verlängerter Operationszeit, Lymphödemen, möglichen Verletzungen des Nervus obturatorius, der Ureteren und der Iliakalgefäße assoziiert; daneben können postoperativ Lymphozelen (LZ) als die häufigste Komplikation der RARP mit PLND auftreten (Ploussard et al., 2014).

Während die S3-Leitlinie die RP als primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen empfiehlt, kann bei Patienten mit niedrigem Risiko auf eine PLND verzichtet werden (AWMF, 2021). Der Therapiestandard der European Association of Urology beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko umfasst hingegen in Abhängigkeit der Lebenserwartung Active Surveillance oder Watchful Waiting, wobei diese Neuerung erst nach Beendigung der Rekrutierung im Rahmen der PELYCAN Studie publiziert wurde (EAU, 2023). Wird bei Patienten mit mittlerem Risiko eine RP + PLND angeboten, so sollten mindestens 10 Lymphknoten (Standard PLND) entfernt (AWMF, 2021) bzw. je nach individuellem Risiko lymphogener Metastasierung eine extendierte PLND durchgeführt werden (EAU, 2023). Die RP und extendierter PLND steht für das Prostatakarzinom mit hohem Risiko zur Verfügung (AWMF, 2021; EAU, 2023).

Ein validiertes Nomogramm von *Briganti et al.* präzisiert das individuelle Risiko lymphogener Metastasierung anhand systematischer Biopsie der Prostata, (welches *Gandaglia et al.* an die MRT-gezielte Biopsie adaptieren), wobei ein Risiko > 5 % (7 %) eine extendierte PLND beim Prostatakarzinom mit mittlerem Risiko rechtfertigt (Briganti et al., 2012; Dell'Oglio et al., 2014; Gandaglia et al., 2019; Mottet et al., 2021). Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie, um Patienten für eine extendierte PLND zu identifizieren, stellt einen experimentellen Ansatz dar (EAU, 2022).

Tabelle 3: Nomenklatur der Lymphadenektomie (Ploussard et al., 2014)

PLND	Lymphknoten
Limitierte PLND	zwischen Vasa iliaca externa und Nervus obturatorius
Standard PLND	Limitierte PLND + zwischen Nervus obturatorius und Vasa iliaca interna
Extendierte PLND	Standard PLND + proximale Vasa iliaca communis
Superextendierte PLND	Extendierte PLND + präsakrale Lymphknoten

1.4.2 Komplikationen

Die Inzidenzen intra- und postoperativer Komplikationen variieren im Rahmen der RARP: Hier spielen die Erfahrung der Operateure, gewählte Technik, Durchführung einer PLND, deren Ausmaß sowie Vorerkrankungen der Patienten eine Rolle.

Intraoperative Komplikationen (RARP): Hierzu zählen Verletzungen vaskulärer Strukturen (0,08 %) mit der möglichen Notwendigkeit einer Konversion (0,3 %) oder Transfusion (1,8 %); weiterhin werden Läsionen der Nerven (0,4 %), des Rektums (0,3 %), des Ureters (0,1%) und der Harnblase (0,07 %) als solche beschrieben (Tewari et al., 2012).

Postoperative Komplikationen (RARP): Neben Anastomoseninsuffizienzen (3,5 %), Hämatomen (0,7 %), Reoperationen (0,9 %), Ileus (0,8 %), Wundinfektionen (0,7 %) oder Fisteln (0,03 %) werden mit einer zeitlichen Latenz Strikturen der vesicourethralen Anastomose (0,9 %) beobachtet (Tewari et al., 2012).

Lungenembolien (0,3 %), TVT (0,3 %), Septitiden (0,1 %), Myokardinfarkte (0,2 %) und Pneumonien (0,05 %) fassen die häufigsten nichtchirurgischen Komplikationen nach RARP zusammen (Tewari et al., 2012).

PLND assoziierte Komplikationen: 19,8 % vs. 8,2 % der Patienten erleiden nach einer extendierten vs. limitierten PLND ($p < 0,001$) im Rahmen der RRP (retropubische radikale Prostatektomie) eine Komplikation irgendeiner Art (Briganti et al., 2006). Hierzu zählen Lymphozelen (LZ), Lymphödeme, TVT und pulmonale Embolien (Burkhard et al., 2005). In Verbindung mit einer PLND wird das relative Risiko für TVT und/oder pulmonale Embolien nach RARP mit 7,52 angegeben (Tyritzis et al., 2015).

1.5 Lymphozelen

LZ stellen die häufigste postoperative Komplikation nach RARP (Cacciamani et al., 2021; Ploussard et al., 2014) und PLND (EAU, 2023; Fossati et al., 2017) dar. Diese können symptomatisch oder asymptomatisch sein. Frühere Inzidenzen für symptomatische + asymptomatische LZ undulieren zwischen 5 % (Liss et al., 2013) und 51 % (Orvieto et al., 2011). Zuletzt wurden in den Kontrollgruppen der RCT Inzidenzen symptomatischer LZ zwischen 0,9 % und 9,7 % publiziert (Bründl et al., 2020; Gloger et al., 2022; Student et al., 2023; Wagner et al., 2022). Vor allem symptomatische LZ erweisen sich als große Belastung für die Patienten und das Gesundheitssystem (Magistro et al., 2021; Zorn et al., 2009).

Während die Mehrheit der LZ nach RARP sich asymptomatisch zurückbildet, werden gefäßkomprimierende oder symptomatische LZ mittels sonographischer oder CT-gesteuerter Drainageneinlage versorgt (Beyer et al., 2009). Zusätzlich therapieren Antibiotika lokal infizierte LZ (AWMF, 2021). Die erhöhte Morbidität beinhaltet Septitiden sowie durch Kompression venöser Gefäße begünstigte TVT und teilweise Lungenarterienembolien (Tsaur und Thomas, 2019), wodurch Gesundheitskosten erhöht werden sowie die Lebensqualität der Patienten reduziert wird (Matterle et al., 2020).

1.5.1 Differentialdiagnosen

Unilokuläre zystische Raumforderungen, welche magnettomographisch in T2-gewichteten Sequenzen homogen hyperintens und in T1-gewichteten Sequenzen hypointens erscheinen, werden nach klinischer Korrelation in Abgrenzung zum Serom, Urinom oder Hämatom als LZ im Regelfall in der dritten bis achten postoperativen Woche diagnostiziert (Hegazi et al., 2020).

1.5.2 Pathophysiologie

Das Lymphgefäßsystem reguliert die Homöostase interstitieller Flüssigkeit, transportiert Nährstoffe und optimiert die Immunabwehr gegenüber Bakterien, Viren und Parasiten (Breslin et al., 2018). Blind beginnende Lymphkapillaren mit Lücken im Endothel ermöglichen den Übertritt von Plasma, antigenpräsentierenden Zellen, Leukozyten oder metastasierenden Tumorzellen in die Lymphflüssigkeit, welche in die Vasa lymphatica über zwischengeschaltete Lymphknotenstationen und anschließend

über die Trunci lymphatici in den Ductus thoracicus oder Ductus lymphaticus dexter in die Venenwinkel münden (Breslin et al., 2018).

LZ sind gekennzeichnet durch lymphatische Flüssigkeitskollektionen ohne epitheliale Begrenzung (Metcalf und Peel, 1993), welche 1950 in der japanischen Literatur von *Kobayashi und Inone* erstmals beschrieben wurden (Kobayashi und Inone, 1950). Die Lymphknotendisektion impliziert eine Destruktion afferenter Lymphbahnen. Ein konstanter Lymphrückstrom bei limitierter Resorptionskapazität sowie Abflussmöglichkeit trägt bei fehlenden lymphatischen Kollateralen im Operationsareal zu LZ bei. Zudem versiegeln eine niedrige lymphatische Konzentration und Aktivität der Gerinnungsfaktoren (Miller et al., 2000; Müller und Danckworth, 1980) sowie fehlende Thrombozyten die Enden der durchtrennten Lymphgefäße erst nach 24 bis 48 h (Catalona et al., 1980; Zhang et al., 2021). Eine harte fibröse Kapsel umschließt die Lymphknoten als Pseudozyste, alsbald der Zu- und Abfluss ungleich verteilt sind (Lima et al., 2012).

1.5.3 Risikofaktoren und Prädiktoren

Neben der PLND werden eine Reihe verschiedener Risikofaktoren und Prädiktoren für das Auftreten von (symptomatischen) LZ nach RARP diskutiert. Diese sind bezüglich ihrer Evidenz heterogen und nicht abschließend identifiziert.

Patientencharakteristika

Diabetes mellitus wird bei Patienten mit LZ nach Nierentransplantation (Isiktas Sayilar et al., 2019) häufiger beobachtet und ist nach RARP mit einer höheren Rate infizierter LZ assoziiert (Keskin et al., 2016).

Eine niedrige Albuminkonzentration stellt nach Nierentransplantation einen Risikofaktor für LZ dar (Isiktas Sayilar et al., 2019). Ein reduzierter Ernährungszustand, welcher mit Hypoproteinämie und konsekutiv mit einem vermindertem onkotischen Druck assoziiert ist, kann die Lymphorrhoe verstärken und Wundheilung verzögern (Lee und Kane, 2014).

Widersprüchliche Daten liegen für den Body-Mass-Index (BMI) vor: Ein höherer BMI stellt einen unabhängigen Prädiktor für symptomatische LZ dar (Gloger et al., 2023; Goßler et al., 2021; Sforza et al., 2020), wohingegen BMI und LZ in anderen Publikationen nicht korrelieren (Orvieto et al., 2011) und ein niedriger BMI mit symptomatischen LZ assoziiert ist (Mundhenk et al., 2013).

Ein signifikantes Risiko für symptomatische LZ wird dem Alter im Rahmen der RRP + PLND zugeschrieben (Capitanio et al., 2011). Das Risiko, eine symptomatische LZ zu entwickeln, steigt mit jedem zusätzlichen Lebensjahr um 5 % an, wobei der prädiktive Schwellenwert bei ≥ 65 Jahren liegt (Capitanio et al., 2011). Das Alter ist bei über 67-jährigen Patienten nach RRP + PLND ein Prädiktor (OR 3,27; $p = 0,005$) für symptomatische LZ (Thomas et al., 2017). Während eine Publikation das Alter bei der RRP + PLND als Risikofaktor (OR 1,1; $p = 0,007$) beschreibt, kann dieselbe Studie bei der RARP + PLND dem Alter kein Risiko zuschreiben (Thomas et al., 2019). Das Alter wird in der überwiegenden Zahl der Publikationen mit RARP nicht mit symptomatischen LZ assoziiert (Goßler et al., 2021; Keskin et al., 2016).

Lymphozelencharakteristika

Symptomatische LZ weisen im Vergleich zu asymptomatischen LZ nach RP ein höheres Volumen auf (110 ml vs. 48 ml; $p = 0,049$) (Khoder et al., 2011b). Ebenso ist das durchschnittliche Volumen der Lymphorrhoe nach RRP + PLND, welches mittels bilateraler, intraoperativ eingelegter Drainagen gemessen wird, bei symptomatischen LZ mit 615 ml im Vergleich zu asymptomatischen LZ mit 545 ml ($p = 0,050$) erhöht (Capitanio et al., 2011).

Operative Aspekte

Die Zahl dissezierter Lymphknoten ist mit einer höheren Inzidenz symptomatischer LZ assoziiert (Gotto et al., 2011; Magistro et al., 2021; Mundhenk et al., 2013; Naselli et al., 2010). Eine Metaanalyse bestätigt diesen Zusammenhang, in welcher eine höhere Zahl dissezierter Lymphknoten mit einem gesteigerten Risiko für LZ verknüpft ist (RR = 1,77; $p < 0,001$) (Cacciamani et al., 2021). Die Anzahl entfernter Lymphknoten bei RRP korreliert positiv mit Lymphorrhoe (Capitanio et al., 2011). Indessen identifizieren andere Publikationen die Zahl dissezierter LK nicht als Risikofaktor für LZ (Khoder et al., 2011b; Orvieto et al., 2011; Rousseau et al., 2014).

Verglichen mit der limitierten PLND erhöht die extendierte PLND die Rate symptomatischer LZ von 2,0 % auf 9,6 % ($p = 0,028$) (Naselli et al., 2010) und verlängert die Hospitalisierungsdauer von 8,2 auf 9,9 Tage ($p < 0,001$) (Briganti et al., 2006). Wiederum andere Autoren konstatieren keinen signifikanten Unterschied für symptomatische LZ zwischen limitierter und extendierter PLND (Yuh et al., 2013).

In zwei Metaanalysen beeinflusst prophylaktische Drainageeinlage nicht die Inzidenz (symptomatischer) LZ (Kowalewski et al., 2020; Territo et al., 2023).

Transperitoneale RARP ist im Vergleich zur extraperitonealen RRP mit weniger symptomatischen LZ assoziiert, da die Lymphflüssigkeit aufgrund des transperitonealen Zugangs möglicherweise zwischen Becken und Bauchhöhle kommuniziert (Danuser et al., 2013; Mahjoub et al., 2021). Zudem werden nach extraperitonealer RARP im Vergleich zur transperitonealen RARP (Chung et al., 2011) und laparoskopischen RP (Porpiglia et al., 2006) häufiger LZ beobachtet. *Davis et al.* identifizieren in einer Subgruppenanalyse 19 % symptomatische LZ nach extraperitonealer vs. 0 % symptomatische LZ nach transperitonealer Präparation ($p = 0,001$) (Davis et al., 2011; Ploussard et al., 2014). Andererseits unterscheidet sich die Rate symptomatischer LZ zwischen transperitonealer und extraperitonealer RARP nicht signifikant (Horovitz et al., 2017).

Titan Clips sind bipolarer Koagulation bei der Inzidenzreduktion (symptomatischer) LZ nicht überlegen (Abaza et al., 2021; Basourakos et al., 2021; Grande et al., 2017).

TachoSil®-Kollagenvlies (Takeda, Tokyo, Japan) mit humanem Fibrinogen und Thrombin senkt möglicherweise die Rate und Größe symptomatischer LZ nach RP (Simonato et al., 2009). Eine weitere Publikation kann ausschließlich radiographisch eine frühe postoperative verminderte LZ-Entwicklung nach RP nachweisen (Buelens et al., 2018). Eine Metaanalyse nach gynäkologischen Operationen mit axillärer, pelviner, paraaortaler oder inguinofemoraler Lymphknotendisektion zeigt eine Reduktion symptomatischer LZ durch TachoSil®-Matrix nach Lymphknotendisektion (Gasparri et al., 2017).

Die Operationszeit ist bei Patienten mit symptomatischen LZ länger (180 vs. 165 min, $p = 0,012$) als bei jenen ohne symptomatische LZ (Goßler et al., 2021).

Die Inzidenz der LZ variiert in einer univariaten Analyse zwischen vier Operateuren trotz teils ähnlicher Zahl dissezierter LK ($p = 0,007$) (Musch et al., 2008). Die Erfahrung des Operateurs, welche häufiger mit extendierter PLND einhergeht, beeinflusst die Inzidenz symptomatischer LZ nicht (Naselli et al., 2010).

Patienten mit zurückliegender abdominalchirurgischer Operation, nicht aber mit vorausgegangener pelviner Bestrahlung, weisen nach RARP oder RRP eine höhere Rate symptomatischer LZ auf (Mahjoub et al., 2021). Kontrastierend scheinen abdominalchirurgische Eingriffe kein signifikanter Prädiktor zu sein (Goßler et al., 2021; Sforza et al., 2020).

Der Charlson-Komorbiditätsindex stellt keinen Risikofaktor für symptomatische LZ dar (Goßler et al., 2021).

Pharmakologische Einflüsse

Ältere Publikationen weisen nach einer perioperativen Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin eine Zunahme von LZ nach (Koch und Smith, 1997; Koonce et al., 1986; Tomic et al., 1994). Als Mechanismus nehmen die Autoren eine verzögerte Gerinnung der Lymphflüssigkeit an (Catalona et al., 1980). Auch die Lokalisation der Heparin Injektion beeinflusst die Rate an LZ: So kann die Applikation in den Oberarm anstelle des Oberschenkels die Konzentration von Heparin in der Lymphflüssigkeit und die Rate von LZ reduzieren (Kröpfl et al., 1987). Demgegenüber zeigen neuere Daten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Heparin und LZ (Khoder et al., 2011b; Naselli et al., 2010; Sieber et al., 1997). Eine andere Studie sieht in der perioperativen Thromboseprophylaxe einen Prädiktor für symptomatische LZ (Gotto et al., 2011). Eine Verdoppelung der niedermolekularen Heparindosis ist nicht mit einer Zunahme von LZ assoziiert (Schmitges et al., 2012). Die Notwendigkeit einer pharmakologischen Prophylaxe, welche physikalische Verfahren ergänzt, untersucht die PREVENTER Studie, wobei subkutanen Heparin nicht die Zahl pulmonaler Embolien und tiefer Beinvenenthrombosen signifikant reduziert, hingegen die Bildung symptomatischer LZ nicht steigert (Patel et al., 2020).

Orale Antikoagulation ist mit einer Zunahme symptomatischer LZ assoziiert (Mahjoub et al., 2021).

Pathologischer Befund

Nodal positive Patienten haben signifikant häufiger symptomatische LZ (10 % vs. 2 %; $p = 0,020$) als Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung (Danuser et al., 2013; Orvieto et al., 2011).

Aggressive Tumorverlaufsformen mit Lymphknotenmetastasierung gehen mit hohen PSA-Werten einher, weshalb hohe PSA-Werte mit symptomatischen LZ assoziiert sind; so ist ein PSA-Wert ≥ 20 ng/ml ein Prädiktor für eine Inzidenz symptomatischer LZ > 10 % (Magistro et al., 2021; Mahjoub et al., 2021).

Ein Gleason Score ≥ 8 (OR 4,7; $p = 0,001$) (Magistro et al., 2021) und ISUP-Grad ≥ 3 (International Society of Urological Pathology) (OR 3,2; $p = 0,022$) (Goßler et al., 2021) stellen Prädiktoren für symptomatische LZ dar.

Extrakapsuläres Wachstum des Prostatakarzinoms zählt zu den Risikofaktoren für LZ (Lee et al., 2013; Orvieto et al., 2011). Samenblaseninfiltration ist mit LZ nach extraperitonealer RARP assoziiert (Lee et al., 2013).

1.5.4 Symptome und Komplikationen

Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die Symptome/Komplikationen symptomatischer LZ.

Tabelle 4: Symptome und Komplikationen von 164 Patienten mit symptomatischen Lymphozelen (Gotto et al., 2011)

Charakteristika	n (%)
Symptome	
Fieber	77 (47,0 %)
Schwellung	
Untere Extremität	60 (36,6 %)
Skrotum/Penis	42 (25,6 %)
Abdomen	14 (8,5 %)
Schmerzen	
Abdomen	65 (39,6 %)
Leiste	36 (22,0 %)
Rücken	10 (6,1 %)
Flanke	8 (4,9 %)
Schwäche der unteren Extremität	1 (0,6 %)
Miktionsbeschwerden	
Harnverhalt	14 (8,5 %)
Dysurie/Pollakisurie	3 (1,8 %)
Clavien-Dindo	
I	87 (53,0 %)
II	10 (6,1 %)
IIIa	66 (40,2 %)
unbekannt	1 (0,6 %)

Tabelle 5: Komplikationen durch Lymphozelen

Komplikationen infolge Kompression oder Infektion umliegender Organe und Gefäße durch Lymphozelen

Lymphödem, Tiefe Venenthrombose, Lungenarterienembolie, Ileus, Hydronephrose, Verletzung von Nerven, Lymphangitis, Superinfektion, Sepsis, Rehospitalisierung (Capitanio et al., 2011; Kondo et al., 2013; Moschini et al., 2017; Naselli et al., 2010; Sogani et al., 1981; Tsaur und Thomas, 2019)

In der PELYCAN-Studie werden symptomatische LZ als klinisch signifikant klassifiziert, sofern abdominale Schmerzen, Thrombose der unteren Extremität oder Superinfektion eine Drainageneinlage erfordern (Neuberger et al., 2021).

1.5.5 Diagnostik

Die Sonographie erfolgt routinemäßig nach (RA)RP + PLND und kann zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Gefäßkompression um eine Dopplersonographie erweitert werden (AWMF, 2021). LZ imponieren sonographisch echoarm bis echoleer, möglicherweise septiert oder mit Detritus (vanSonnenberg et al., 1986).

Computertomographisch niedrige HE-Werte (Hounsfield Einheiten) sind typisch für LZ und schließen differentialdiagnostisch einen Abszess oder ein Hämatom aus, wohingegen negative HE-Werte durch Fett LZ spezifizieren; Kalzifikationen werden selten beobachtet (vanSonnenberg et al., 1986).

Nach Kontrastmittelgabe erfolgt ein randständiges schmales Enhancement der fibrotischen Wand (Hegazi et al., 2020). Eine Pelottierung der Harnblase in der postoperativen Zystographie, welche die anastomotische Suffizienz prüft, gilt als Indiz für eine LZ (Lebeis et al., 2015).

Gelbliche Flüssigkeit mit Lymphozyten, welche mitunter pathognomonische Fettkügelchen einschließt, charakterisiert LZ (vanSonnenberg et al., 1986). Identische Konzentrationen von Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Elektrolyten in der Drainageflüssigkeit und im Plasma verifizieren LZ biochemisch (Fortenbery et al., 1990). In den Kulturen infizierter LZ werden überwiegend grampositive Kokken wie *S. aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken, *S. pyogenes*, *E. faecalis* und *S. viridans* nachgewiesen (Hamada et al., 2017). Leukozytose, Fieber, Wandverdickung in der CT und Lufteinschlüsse sind mit einer Superinfektion assoziiert (Hamada et al., 2017).

1.5.6 Therapie

Während asymptomatische LZ keiner Therapie sondern lediglich der regelmäßigen Kontrolle bedürfen, sollten symptomatische, superinfizierte und hämodynamisch relevante LZ entsprechend Expertenkonsens drainiert und im Rahmen einer Superinfektion zusätzlich antibiotisch behandelt werden (AWMF, 2021). Gefäßkomprimierende LZ zählen zu den Risikofaktoren venöser Thromboembolien nach RP (OR 2,8; $p = 0,010$) (Beyer et al., 2009). Therapeutische Verfahren variieren

abhängig von Größe, Lokalisation, Infektion, Persistenz und Wiederauftreten der LZ, Vorerkrankungen und Symptomen des Patienten sowie Präferenzen des Operators.

Als erstes Verfahren erfolgt – nach Ausschluss einer TVT – die sonographisch oder computertomographisch gestützte perkutane Drainage symptomatischer LZ (AWMF, 2021). Sollte eine TVT bestehen bzw. selbige nicht ausgeschlossen werden können und gleichzeitig eine zeitnahe Entlastung/Drainageneinlage notwendig sein, so ist das Einbringen eines Cava-Schirmchens zur Vermeidung einer Lungenarterienembolie ratsam. Die Drainage der LZ lindert Schmerzen, Miktionsbeschwerden und Lymphödeme, welche infolge komprimierter Lymphgefäße auftreten können (Lee und Kane, 2014). Drainagen verweilen je nach LZ-Größe und -Fördermenge 1-60 Tage, durchschnittlich 10-20 Tage, wobei 20-25 % der LZ rekurrierend auftreten, welche jedoch meist erfolgreich sklerosiert werden (Akhan et al., 2007; Alago et al., 2013; Caliendo et al., 2001; Gilliland et al., 1989; Kim et al., 1999). Die alleinige Aspiration von LZ ist aufgrund rekurrierender LZ diagnostischen Zwecken vorbehalten (Andrews et al., 2020). Dislokation und Okklusion der Drainage sowie sekundäre Infektion werden beobachtet (Alago et al., 2013).

Persistierende LZ werden mit sklerosierenden Substanzen wie Doxycyclin, Bleomycin, Ethanol, Povidon Iod, Fibrinkleber oder Talkum therapiert: Diese werden über die Drainage in die LZ instilliert, sodass eine lokale Inflammation die afferenten Lymphgefäße verschließt (Lee und Kane, 2014). Das Prinzip ähnelt der chemisch medikamentösen Pleurodese zur Rezidivprophylaxe eines Pneumothorax. In Abhängigkeit der Substanz und Publikation zeigen sich Erfolge in 70-100 % (Lee und Kane, 2014).

LZ mit hohen Flussraten persistieren mitunter Wochen und sind mit einer erhöhten Morbidität, Rehospitalisierung und deutlicher Einschränkung der Lebensqualität assoziiert (Beyer et al., 2009; Freid et al., 1998; Zorn et al., 2009). Eine definitive Therapie verspricht die minimalinvasive, laparoskopische Marsupialisation der LZ, welche trotz Drainage und Sklerosierung persistieren (Lee und Kane, 2014) oder ≥ 10 cm messen (Andrews et al., 2020; Khoder et al., 2012). Einzelne Autoren sprechen sich für die sofortige Marsupialisation nicht infizierter, symptomatischer LZ aus, da diese effektiv, definitiv und mit minimaler Morbidität die Rekonvaleszenz beschleunigt

(Fallick und Long, 1996; Gruessner et al., 1995; Raheem et al., 2012; Thurlow et al., 1996). Jedoch erhalten die Patienten im Regelfall zuvor eine Drainage, zumal diese ein ambulant Management ermöglicht (AWMF, 2021). Laparoskopische und robotische Marsupialisation impliziert eine ellipsoide Inzision des Peritoneums, sodass die Lymphflüssigkeit ins Abdomen abfließt. Zur besseren Darstellung kann die Lymphflüssigkeit neben Inspektion durch Komprimierung, Nadelaspiration oder Methylenblau-Installation identifiziert werden (Covas Moschovas et al., 2021; Khoder et al., 2012; Varga et al., 2006). Anschließend werden Septierungen und Membranen reseziert (Khoder et al., 2011a). Ein gestielter Flap des Omentum majus, welcher die pelvine Absportionskapazität steigert, beschreibt eine wirksame Modifikation (Ali Khan und Hu, 1983; Perrin et al., 1995). Die Operation dauert 15-60 Minuten und die Patienten werden nach zwei bis drei Tagen entlassen (Khoder et al., 2011a; Varga et al., 2006). Durch Marsupialisation werden 97 % der LZ erfolgreich therapiert (Khoder et al., 2012). Rezidive bedürfen einer weiteren chirurgischen Sanierung.

Patienten mit superinfizierten LZ erhalten eine empirische antibiotische Therapie, welche gemäß Antibiotic Stewardship an das Erregerspektrum bzw. die Resistenzlage des jeweiligen Krankenhauses angepasst sein sollte (Hamada et al., 2017). Zur Therapie der meist grampositiv monoinfizierten LZ wird zum Beispiel Ampicillin mit Sulbactam oder Vancomycin eingesetzt (Hamada et al., 2017). Der Schweregrad der Infektion bestimmt die Art der Therapie (ambulant vs. stationär sowie oral vs. intravenös).

Limitierte, aber vielversprechende Daten liegen zur Embolisation von lymphatischen Extravasationen mit N-Butyl-Cyanoacrylat vor, welches kein Routineverfahren darstellt. Mit ethiodisiertem Öl wird lymphangiographisch eine Feinnadel in den nächsten stromaufwärts liegenden Lymphknoten oder in ein Lymphpseudoaneurysma platziert und das Embolisat injiziert, wodurch afferente Lymphbahnen verschlossen und LZ im Median nach einer Woche (2-19 Tage) resorbiert werden (Chu et al., 2019). In 50-81 % reicht eine Embolisation zur Therapie symptomatischer LZ aus, wobei eine Wiederholung Erfolgsraten von 95,2-100 % erzielt (Baek et al., 2016; Hill et al., 2018). N-Butyl-Cyanoacrylat weist höhere klinische Erfolgsraten nach drei Wochen als sklerosierender Ethanol auf (83,3 % vs. 43,8 %; $p = 0,026$) (Kim et al., 2019). Unterdessen unterscheiden sich Komplikationen und Behandlungsdauer nicht (Kim et

al., 2019). In einer Metaanalyse werden 43 von 47 (92,2 %) LZ erfolgreich ohne Komplikationen embolisiert, wohingegen eine LZ rekurriert (Ten Hove et al., 2021).

Lymphovenöse Anastomosen der unteren Extremität reduzieren außerhalb der Routine effektiv Lymphorrhoe, indem Lymphflüssigkeit venös umgeleitet wird (Yamashita et al., 2021). Diese mikrochirurgische Technik ist neben der Marsupialisation eine Option bei therapierefraktären pelvinen LZ und Ödemen, wenngleich limitierte Daten vorliegen; vor allem Patienten mit hohem Operationsrisiko profitieren aufgrund des lokalanästhetischen Eingriffs (Todokoro et al., 2013; Yamashita et al., 2021).

Widersprüchliche Daten existierten für postoperativ subkutan injiziertes Octreotid, ein synthetisches Somatostation Analogon, im Management von Lymphorrhoe, welches kein Routineverfahren beschreibt. Einerseits scheint Octreotid im Rahmen der RP + PLND die Lymphorrhoe zu reduzieren ($95,2 \pm 128,7$ ml vs. $205,7 \pm 231,3$ ml täglich; $p < 0,001$) sowie die Dauer der intraoperativ eingelegten Drainage ($8,9 \pm 1,9$ vs. $12,1 \pm 3,8$ Tage; $p < 0,001$) und Hospitalisierung ($9,9 \pm 3,1$ vs. $14,9 \pm 3,9$ Tage; $p < 0,001$) zu verkürzen (Kim et al., 2010). Ebenso reduziert Octreotid bei gynäkologischen Patientinnen nach PLND mit Lymphorrhoe > 200 ml am dritten postoperativen Tag möglicherweise das Volumen der Lymphorrhoe ($124,8 \pm 28,0$ vs. $184,3 \pm 23,0$ ml täglich; $p < 0,001$), die Dauer der intraoperativ eingelegten Drainage ($8,5 \pm 1,3$ vs. $11,1 \pm 1,8$ Tage; $p < 0,001$) und LZ (5,3 % vs. 22,2 %; $p = 0,030$) signifikant (Gao et al., 2023). Andererseits wird eine paradoxe Zunahme der Lymphorrhoe (4082 vs. 1992 ml; $p = 0,001$) nach pelviner und paraaortaler LND in der Gynäkologie beobachtet (Weinberger et al., 2017).

Abbildung 1 zeigt den internen Therapiealgorithmus der Klinik für Urologie und Urochirurgie der UMM für LZ bei vorliegender TVT mit dem Risiko, eine Lungenarterienembolie zu entwickeln.

Indikationen zur Entlastung einer LZ:

- a. Kompression der venösen Gefäße im Beckenbereich
- b. Infektion (z.B. Fieber, Schmerzen, erhöhte Infektwerte)
- c. Unterbauchschmerzen im Bereich der LZ

Primärdiagnostik:

Falls klinische Zeichen einer TVT, sowie immer vor Entlastung:

CT Venographie Becken + Oberschenkel zum Ausschluss Gefäßkompression oder TVT; Verdacht auf TVT oder Gefäßkompression zusätzlich Farbduplex-Kompressionssonografie: Diagnose oder Ausschluss TVT

- a. **kein Hinweis auf TVT, keine venöse Kompression:** Lymphozelenpunktion
- b. **TVT, nicht auszuschließende TVT, Lymphozelenpunktion kann hinausgezögert werden:**
Beginn Vollantikoagulation, Vorstellung in angiologischer Ambulanz zur Besprechung des weiteren Procedere und Punktionszeitpunktes
- c. **TVT, nicht auszuschließende TVT, Lymphozelenpunktion akut indiziert:** Interventionell radiologische Einlage eines Cava-Filters bei vermuteter oder nachgewiesener Thrombose und septischem Krankheitsbild. Anschließend sonografische oder CT-gesteuerte Punktion und Drainageeinlage der LZ. Postinterventionell Beginn der Vollantikoagulation.
- d. **TVT, nicht auszuschließende TVT, Lymphozelenpunktion akut indiziert oder kann hinausgezögert werden, aber es bestehen Kontraindikationen für eine Antikoagulation:**
Einlage eines Cava-Schirmchens sowohl bei notfallmäßiger als auch hinauszögerbarer Indikation. Sonographische oder CT-gesteuerte Punktion der LZ bei notfallmäßiger Indikation. Bei elektiver Indikation Punktion der LZ erst nach angiologischer Untersuchung und interdisziplinärer Fallbesprechung.

Abbildung 1: Interner Therapiealgorithmus der Klinik für Urologie und Urochirurgie der UMM für LZ bei vorliegender TVT mit dem Risiko, eine Lungenarterienembolie zu entwickeln

1.6 Prophylaxe von Lymphozelen

Zur Prophylaxe von LZ konkurrieren unterschiedliche Konzepte: Einerseits soll der Zufluss der Lymphflüssigkeit auf Höhe des Canalis femoralis in das Becken durch Clips, bipolare Koagulation und lymphostatische Substanzen unterbunden, andererseits der Abfluss oder die Resorption der Lymphflüssigkeit durch Drainagen oder peritoneale Rekonfiguration verbessert werden.

Mechanische und thermische Lymphgefäßversiegelung

Orvieto *et al.* verwenden in einer Patientenserie monopolare Energie und bipolare Pinzetten im Rahmen der RARP + PLND. Da 51 % der Patienten LZ entwickelten, ersetzen die Autoren die Kauterisation durch Hem-o-Lok® Clips (Weck® Systems, Teleflex®, Morrisville, NC, USA) (Orvieto *et al.*, 2011). Eine RCT vergleicht bipolare Koagulation mit chirurgischen Clips auf Niveau des Canalis femoralis nach RARP + extendierten PLND, wobei keine Methode überlegen ist, symptomatische LZ zu reduzieren (Grande *et al.*, 2017). In weiteren prospektiven Daten dienen Patienten nach RARP + PLND zugleich als Kontrolle, indem auf der einen Patientenseite Clips und der anderen Seite bipolare Koagulation verwendet werden, wobei sich die Rate der LZ in einem computertomographischen Screening nicht signifikant unterscheidet (Abaza *et al.*, 2021). Der Einsatz laparoskopischer Verschlusssysteme mit monopolarer und bipolarer Energie sowie Ultraschall hält supraphysiologischen Berstungsdrücken im porcinen Ductus thoracicus von durchschnittlich 46 bis 540 mmHg stand, wobei sich monopolare Energie für die Versiegelung lymphatischer Gefäße als unzuverlässig erweist (Box *et al.*, 2009). EnSeal® (Ethicon Inc., Cincinnati, USA) – ein Instrument zur Gefäßversiegelung – reduziert zwar die Rate asymptomatischer LZ $> 1500 \text{ mm}^2$ ($p < 0,010$), nicht aber die absolute Häufigkeit asymptomatischer LZ nach laparoskopischer RP + PLND (Yasumizu *et al.*, 2013). Ligatur zur Prophylaxe lymphatischer Komplikationen nach Nierentransplantation ist bipolarer Koagulation nicht überlegen (Sigdel *et al.*, 2021; Simforoosh *et al.*, 2019). In einem Fallbericht wird Farbstoff zur Darstellung leckender Lymphgefäße und Ligation in therapeutischer Intention eingesetzt (Cakmak *et al.*, 2009). Der prophylaktische Einsatz eines blauen lymphatisch injizierten Farbstoffs nach inguinaler LND, um Lymphlecke zu visualisieren und ligieren, vermindert lymphatische Komplikationen nicht (Bharathan *et al.*, 2018). Daten für die analoge Anwendung im Rahmen der PLND existieren nicht.

Lymphostatische Substanzen

Kontrovers wird der Einsatz von Fibrinkleber oder TachoSil®-Kollagenvlies (Takeda, Osaka, Japan) mit humanem Thrombin und Fibrinogen sowie Floseal® (Baxter, Deerfield, IL, USA) mit einer bovinen Gelatine- und humanen Thrombinmatrix im Rahmen der Lymphostase debattiert. Zwei Publikationen attestieren Fibrinkleber als

Spray während axillärer, inguinaler, pelviner und paraaortaler Lymphknotendisektion keine Reduktion der LZ (Furrer et al., 1993; Scholz et al., 2002). Andere Daten favorisieren hingegen die Applikation eines autolog hergestellten Fibrinklebers zur Prophylaxe von Lymphorrhoe nach RARP + extendierter PLND, wobei sich die Raten asymptomatischer LZ nicht unterscheiden (Garayev et al., 2019). Die Wirksamkeit von Kollagenvlies mit Thrombin und Fibrinogen im Rahmen der PLND belegt eine Metaanalyse, welche Daten gynäkologischer und urologischer Malignome zusammenfasst, in welcher die Inzidenz von LZ (OR 0,26; $p < 0,001$) und symptomatischen LZ (OR 0,19; $p < 0,001$) ohne Zunahme infektiöser Komplikationen sinkt (Gasparri et al., 2017). Zwei RCT konstatieren einen Nutzen von TachoSil®-Kollagenvlies mit Blick auf sinkende Inzidenzen von LZ, symptomatische LZ und verminderte Volumina infolge perkutaner Drainage nach RRP + PLND (Simonato et al., 2009) sowie auf die radiographische Reduktion von LZ nach RARP + extendierte PLND mit zweifelhafter klinischer Relevanz (Buelens et al., 2018).

Floseal® als hämostatische Matrix senkt kosteneffektiv und nicht signifikant die Inzidenz symptomatischer LZ nach extraperitonealer RARP + PLND (Waldert et al., 2011). ARISTA™ AH Puder (Daval, Warwick, RI, USA) beinhaltet absorbierbare pflanzliche Polysaccharide und wird während der RARP + PLND unilateral appliziert, sodass die Gegenseite als interne Kontrolle fungiert: Das Auftreten computertomographisch detektierter LZ unterscheidet sich in Abhängigkeit vom hämostatischen Puder nicht signifikant (Gilbert et al., 2016).

Intraoperativ eingelegte Drainagen

Heutzutage werden pelvine Drainagen nicht standardmäßig eingelegt, sofern die vesicourethrale Anastomose suffizient ist, da sich eine verkürzte Hospitalisierung ohne Zunahme der Komplikationen und Kosten abzeichnet (Sharma et al., 2007). Zudem klagen 24 % (42 von 179) der Patienten nach RRP auf der Seite der pelvinen Drainageneinlage über postoperative Schmerzen, welche möglicherweise infolge verletzter abdomineller nervaler oder vaskulärer Strukturen auftreten (Niesel et al., 1996). Eine prospektiv randomisierte Studie untersucht symptomatische LZ nach RRP + extendierter PLND, wobei entweder keine Drainage eingelegt oder die Drainage am ersten oder siebten Tag postoperativ gezogen wird, mit dem Ergebnis, dass sich die Inzidenz der LZ zwischen den Studienarmen nicht signifikant unterscheidet (Danuser et al., 2013). Ebenso korreliert die Seite unilateraler Drainage nach offener und

laparoskopischer RP nicht mit der Seite der symptomatischen LZ (Gotto et al., 2011). Des Weiteren mehren sich nach RRP ohne Drainage Komplikationen wie pelvine Flüssigkeitskollektionen, thromboembolische Ereignisse, Hämaturie, Anastomosenstriktur oder Harnverhalt nicht (Sachedina et al., 2009). Mehrere Publikationen konstatieren keine Notwendigkeit einer pelvinen Drainage nach RARP, um die Inzidenz postoperativer Komplikationen oder LZ zu senken: Lediglich eine vesicourethrale Anastomoseninsuffizienz, komplexe Rekonstruktion des Blasenhalses, Organverletzung und unzureichende Hämostase erfordern eine Drainage (Chenam et al., 2018; Musser et al., 2014; Porcaro et al., 2021). Andererseits mehren sich nach RRP ohne Drainage Komplikationen wie LZ, Hämaturie, Anastomosenstriktur oder Harnverhalt nicht (Sachedina et al., 2009). Eine Metaanalyse, welche Patienten nach RARP + PLND mit und ohne Drainage vergleicht, bestätigt, dass sich symptomatische LZ, leicht- und hochgradige Komplikationen nicht signifikant unterscheiden (Kowalewski et al., 2020; Zhong et al., 2020).

Operationstechnik

Das Risiko, eine symptomatische LZ nach RARP zu entwickeln, gleicht jenem nach RRP (Thomas et al., 2019).

Transperitoneale RARP ist im Vergleich zur extraperitonealen RRP mit weniger symptomatischen LZ assoziiert (Danuser et al., 2013; Mahjoub et al., 2021), da die Lymphflüssigkeit durch das eröffnete Peritoneum in das Abdomen fließt. Ebenso beobachtet man nach extraperitonealer verglichen mit transperitonealer RARP häufiger LZ (Chung et al., 2011). Andererseits unterscheidet sich die Rate symptomatischer LZ zwischen transperitonealer und extraperitonealer RARP nicht signifikant (Horovitz et al., 2017).

Eine Metaanalyse vergleicht symptomatische LZ nach transperitonealem vs. extraperitonealem Zugang: Während der transperitoneale Zugang in der laparoskopischen Subgruppe mit weniger symptomatischen LZ assoziiert ist (OR 8,69; $p = 0,010$), zeigt sich in der robotisch-assistierten Subgruppe kein signifikanter Unterschied (OR 1,59; $p = 0,350$) (Kallidonis et al., 2017).

Eine Modifikation der transperitonealen RARP mit einem Zugang unterhalb der Blase über die Excavatio rectovesicalis (Retzius sparing) verlagert im Vergleich zur anterioren RARP möglicherweise den Zeitpunkt der Harnkontinenz vor (EAU, 2023).

Andererseits geht diese Technik mit einer möglichen Zunahme symptomatischer LZ und positiver Resektionsränder einher (Rosenberg et al., 2020; Wong et al., 2021).

Peritoneale Rekonfiguration

Vier Operationstechniken mit Rekonfiguration des Peritoneums nach transperitonealer RARP zur Reduktion von LZ, mit dem Ziel Lymphflüssigkeit zu drainieren oder absorbieren, wurden zunächst retrospektiv evaluiert (Boğa et al., 2020; Dal Moro und Zattoni, 2017; Harland et al., 2023; Lebeis et al., 2015; Lee et al., 2020; Stolzenburg et al., 2018; Yilmaz et al., 2022). Zwischen 2016 und 2021 wurden insgesamt vier randomisiert kontrollierte Studien registriert, welche die Prophylaxe von LZ mittels PF (Peritonealflap) (PIANOFORTE, ProLy, PLUS) und Fixation mit Medialisierung des Peritoneums am Os pubis (PerFix) nach transperitonealer RARP und extendierter PLND untersuchen (Bründl et al., 2020; Gloger et al., 2022; Student et al., 2023; Wagner et al., 2022). Die Initiierung der PELYCAN Studie erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem keine Evidenz aus prospektiven Daten vorlag; während die Daten der PIANOFORTE Studie 211 Tage nach Beginn der Rekrutierung im Rahmen der PELYCAN Studie publiziert wurden, lagen die Ergebnisse der ProLy, PLUS und Perfix Studie erst nach Beendigung der Rekrutierung vor (Bründl et al., 2020; Gloger et al., 2022; Neuberger et al., 2023; Student et al., 2023; Wagner et al., 2022). Die Inzidenzen symptomatischer und asymptomatischer LZ in Abhängigkeit der peritonealen Rekonfiguration sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 sowie Details (intraoperative Drainage, Clips, extendierte PLND und Zahl dissezierter Lymphknoten) in Tabelle 8 dargestellt.

Lebeis et al. modifizieren erstmalig die transperitoneale RARP nach Abschluss der vesicourethralen Anastomose, indem sie das Peritoneum als Flap zwischen die laterale Blasenwand und das Areal der PLND nach kaudal und posterior rotieren und mit mindestens zwei Einzelknopfnähten lateral an der Harnblase fixieren (Lebeis et al., 2015). Ein unmittelbares Aufliegen des lateralen Blasenfettgewebes auf das Areal der PLND sowie konsekutiv LZ verhindert möglicherweise der Peritonealflap (PF), indem die Lymphflüssigkeit entlang des PF in das Abdomen drainiert (Lebeis et al., 2015). *Lee et al.* validieren retrospektiv den PF nach *Lebeis et al.* extern (Lee et al., 2020). *Stolzenburg et al.* evaluieren eine 4-Punkt Peritoneal Flap Fixation (4PPFF), indem das abgeschnittene Ende des ventralen parietalen Peritoneums an die anteriore und

laterale Beckenseitenwand mit je zwei Nähten verankert wird, sodass das Peritoneum lateral der Harnblase die Fossa obturatoria und Iliakalgefäße bedeckt (Stolzenburg et al., 2018). Die Subsumierung des 4PPFF unter PF vereinheitlicht die Nomenklatur.

In der retrospektiven P.L.E.A.T. Studie wird anstelle peritonealer Interposition das Peritoneum entlang der Mittellinie gefaltet und am M. rectus abdominis fixiert, sodass zwei seitliche Öffnungen des medialisierten Peritoneums den transperitonealen Lymphabfluss sichern (Dal Moro und Zattoni, 2017).

Peritoneale Reapproximation wird als weitere Technik retrospektiv untersucht, wobei die Lymphabsorption gesteigert werden soll (Boğa et al., 2020). Da die Reapproximation des Peritoneums den transperitonealen Lymphabfluss bei limitierter Absorption erschwert, begünstigt die Methode gegebenenfalls symptomatische LZ (Boğa et al., 2020). Ebenso reduziert weder die unvollständige noch vollständige peritoneale Reapproximation im Rahmen transperitonealer RARP mit extendierter PLND symptomatische LZ (Yilmaz et al., 2022).

In einer retrospektiven Analyse reduziert eine peritoneale Tabaksbeutelnaht, welche die lateralen Zugänge der PLND erweitert und zugleich den Zugang der Excavatio rectovesicalis verschließt, die Inzidenz symptomatischer LZ nach Retzius sparing RARP (Harland et al., 2023).

Der PF ähnelt in der randomisiert kontrollierten, multizentrischen PIANOFORTE Studie mit 232 Patienten der von *Lebeis. et al.* beschriebenen Technik, da die Fixierung des Peritoneums mittels zweier Einzelknopfnähte am perivesikalen Fettgewebe der Harnblasenwand erfolgt (Bründl et al., 2020).

Im Rahmen der randomisiert kontrollierten, multizentrischen ProLy Studie mit 475 Patienten und randomisiert kontrollierten, monozentrischen PLUS Studie mit 216 Patienten verankern zwei Nähte den PF an der endopelvinen Faszie; der PF ähnelt der von *Stolzenburg et al.* publizierten Technik (Gloger et al., 2022; Stolzenburg et al., 2018; Wagner et al., 2022). Eine Fixation und Medialisierung des Peritoneums am Os pubis (eine Variation der P.L.E.A.T. Technik), wodurch die Lymphflüssigkeit aus der Fossa obturatoria in die Bauchhöhle ohne Steigerung der lokalen Lymphabsorption abfließt, modifiziert in der randomisiert kontrollierten, monozentrischen PerFix Studie mit 245 Patienten die RARP (Student et al., 2023).

Eine Metaanalyse differenziert nicht zwischen den vier unterschiedlichen Techniken der peritonealen Rekonfiguration, wodurch sich Probleme im Verständnis, welche Techniken transperitoneale Drainage oder Absorption verbessern, offenbaren (Deutsch et al., 2022). Aufgrund der Heterogenität durch unterschiedliche peritoneale Rekonfiguration sowie Daten aus einer prospektiven und fünf retrospektiven Studien reduziert sich die Schlussfolgerung auf ein unzureichendes Assessment peritonealer Rekonfiguration sowie den Bedarf weiterer Studien (Deutsch et al., 2022). In einer weiteren Metaanalyse, in welcher die Daten von drei RCT und fünf retrospektiven Studien aggregiert werden, sinkt die Inzidenz symptomatischer LZ (OR 0,34; $p = 0,006$) und asymptomatischer LZ (OR 0,48; $p < 0,001$) nach einem dreimonatigen Follow-up signifikant (de Pinho et al., 2023). In einer selektiven Betrachtung der prospektiven Daten (ProLy, PIANOFORTE und PerFix) reduziert peritoneale Rekonfiguration die Rate symptomatischer LZ signifikant (OR 0,44; $p = 0,040$) (de Pinho et al., 2023). Weder Harninkontinenz, Operationszeit, Hospitalisierungsdauer noch Blutverlust unterscheiden sich in der Aggregation der retrospektiven und prospektiven Daten signifikant (de Pinho et al., 2023). Peritoneale Rekonfiguration reduziert in einer Metaanalyse, welche die prospektive Daten der ProLy, PIANOFORTE, PerFix und PLUS Studie aggregiert, die Inzidenz symptomatischer LZ von 7,8 % auf 3,6 % (OR 0,46; $p = 0,002$), die Inzidenz sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer LZ von 29,3 % auf 17,6 % (OR 0,51; $p < 0,001$) und die Inzidenz postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo $\geq$ III von 14,6 % auf 5,7 % (OR 0,43; $p = 0,001$) (May et al., 2023).

Womöglich beruht die prospektiv nachgewiesene Wirksamkeit des PF, symptomatische LZ mit der Notwendigkeit einer Drainage oder Marsupialisation zu reduzieren, auf vier Hypothesen:

Der PF verhindert, dass das paravesikale Fettgewebe die Region der PLND und Lymphorrhoe abkapselt. Der PF absorbiert lokal Lymphflüssigkeit. Lymphflüssigkeit drainiert entlang des PF in das Abdomen, wo es vom Peritoneum absorbiert wird. Das Mesothel des PF exprimiert Gewebethromboplastin (Sitter et al., 1996), welches möglicherweise die extrinsische Gerinnung in der Lymphflüssigkeit (Miller et al., 2000) aktiviert und Lymphorrhoe stoppt.

Tabelle 6: Symptomatische LZ nach RARP mit/ohne Rekonfiguration des Peritoneums in Abhängigkeit der Technik

Technik, Autoren, Jahr	symptomatische LZ % (n) - mit Rekonfiguration des Peritoneums	symptomatische LZ % (n) - ohne Rekonfiguration des Peritoneums	p-Wert
PF			
Lebeis et. al., 2015 (retrospektiv)	0,0 % (0/77)°	11,6 % (9/77)°	0,002
Lee et. al., 2020 (retrospektiv)	0,0 % (0/117)	6,0 % (12/201)	0,007
	0,0 % (0/117)°	5,0 % (10/201)°	0,014°°
Stolzenburg et. al., 2018 (retrospektiv)	1,0 % (2/193)	4,7 % (9/193)	0,031
	1,0 % (2/193)°	4,7 % (9/193)°	0,031
Medialisierung Peritoneum			
Dal Moro et. al., 2017 (retrospektiv)	0,6 % (1/176)	4,1 % (8/195)	0,027
	0,6 % (1/176)°	3,6 % (7/195)°	0,045°°
Peritoneale Reapproximation			
Boğa et. al., 2020 (retrospektiv)	12,2 % (5/41)	5,3 % (2/38)	0,248
	9,6 % (4/41)°	2,6 % (1/38)°	0,620
Yılmaz et al., 2022 (retrospektiv)	12,5 % (5/40)	5,0 % (2/40)	0,466
	10,0 % (4/10)°	2,5 % (1/40)°	0,392
Peritoneale Tabaksbeutelnaht*			
Harland et al., 2023 (retrospektiv)	2,7 % (3/91)°	10,3 % (15/145)°	0,047
PF			
Bründl et. al., 2021 (prospektiv)	8,3 % (9/108)°	9,7 % (12/124)°	0,820
Gloger et. al., 2022 (prospektiv)**	3,3 % (8/239)	8,1 % (19/236)	0,027
	1,3 % (3/239)°	6,8 % (16/236)°	0,002
Wagner et. al., 2022 (prospektiv)**	0,9 % (1/110)°	0,9 % (1/106)°	0,979
Medialisierung Peritoneum			
Student et al., 2023 (prospektiv)**	2,4 % (3/123)	11,5 % (14/122)	0,011
	1,6 % (2/123)°	5,7 % (7/122)°	0,087°°

°fettgedruckt: LZ mit Drainage oder Marsupialisation, °°Chi²-Test (eigene Berechnungen), *Retzius sparing RARP, **die Beendigung der Rekrutierung der PELYCAN Studie erfolgte vor Publikation der Daten, LZ: Lymphozele, PF: Peritonealflap

Tabelle 7: Asymptomatische LZ nach RARP mit/ohne Rekonfiguration des Peritoneums in Abhängigkeit der Technik

Technik, Autoren, Jahr	asymptomatische LZ % (n) - mit Rekonfiguration des Peritoneums	asymptomatische LZ % (n) - ohne Rekonfiguration des Peritoneums	p-Wert
PF			
Lebeis et. al., 2015 (retrospektiv)	-	-	-
Lee et. al., 2020 (retrospektiv)	-	-	-
Stolzenburg et. al., 2018 (retrospektiv)	2,1 % (4/193)	8,3 % (16/193)	0,006
Medialisierung Peritoneum			
Dal Moro et. al., 2017 (retrospektiv)	-	-	-
Peritoneale Reapproximation			
Boğa et. al., 2020 (retrospektiv)	-	-	-
Yılmaz et al., 2022 (retrospektiv)	-	-	-
Peritoneale Tabaksbeutelnaht*			
Harland et al., 2023 (retrospektiv)	22,0 % (20/91)	28,0 % (40/145)	0,300
PF			
Bründl et. al., 2021 (prospektiv)	17,6 % (19/108)	24,2 % (30/124)	-
Gloger et. al., 2022 (prospektiv)**	22,0 % (52/239)	33,0 % (77/236)	0,008
Wagner et. al., 2022 (prospektiv)**	3,6 % (4/110)	14,2 % (15/106)	0,006
Medialisierung Peritoneum			
Student et al., 2023 (prospektiv)**	19,5 % (24/123)	29,5 % (36/124)	0,095

*Retzius sparing RARP, **die Beendigung der Rekrutierung der PELYCAN Studie erfolgte vor Publikation der Daten, LZ: Lymphozele, PF: Peritonealflap

Tabelle 8: Intraoperative Unterschiede im Rahmen der transperitonealen RARP

Studie, Jahr	Drainage intraoperativ	Clips	Extendierte PLND	Zahl dissezierter LK (Interventions-/ Kontrollgruppe)
Lebeis et. al., 2015 (retrospektiv)	+	+	-	3,8/4,2° (p = 0,420)
Lee et. al., 2020 (retrospektiv)	-	+	±	19/14,7° (p = 0,999)
Dal Moro et. al., 2017 (retrospektiv)	+	1 Clip	±	10/5° (p < 0,001)
Stolzenburg et. al., 2018 (retrospektiv)	+	+	+	15/15° (p = 0,908)
Boğa et. al., 2020 (retrospektiv)	+	+	+	15,2/19° (p = 0,070)
Yılmaz et al., 2022 (retrospektiv)	+	unbekannt	+	14/15,5° (p = 0,182)
Harland et al., 2023* (retrospektiv)	unbekannt	+	+	13/13° (p = 0,940)
Bründl et. al., 2021 (prospektiv)	+	+	+	15/16° (p = 0,946)
Gloger et. al., 2022 (prospektiv)	+	+	+	14/14° (p = 0,400)
Wagner et. al., 2022 (prospektiv)	+	+	+	15/16° (p = 0,316)
Student et al., 2023 (prospektiv)	-	-	+	17/17° (p = 0,962)

°Median, °°Mittelwert, *Retzius sparing RARP, LK: Lymphknoten, LZ: Lymphozele, PLND: pelvine Lymphknotendissektion

2 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die PELYCAN Studie verfolgt das Ziel, die Wirksamkeit des bilateralen Peritonealflaps (PF) (Intervention) während der RARP + PLND hinsichtlich der postoperativen Reduktion symptomatischer LZ zu überprüfen. Ein positiver Effekt zur Prophylaxe symptomatischer LZ wird ausschließlich mit Erreichen des primären Endpunkts angenommen. Die Arbeitshypothese lautet, dass der PF die Rate symptomatischer LZ in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Im Umkehrschluss sagt die Nullhypothese aus, dass in der Kontrollgruppe weniger oder gleich viele symptomatische LZ im Vergleich zu Interventionsgruppe auftreten. In der Dependenzanalyse werden die Unterschiede zwischen den Endpunkten getestet.

Die sekundären Endpunkte untersuchen pathophysiologische Effekte (Lymphödem, Erysipel, TVT), perioperative Sicherheit, Lebensqualität und gesundheitsökonomische Parameter abhängig vom PF.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die PELYCAN Studie ist eine prospektive, stratifizierte, adaptive, randomisierte, untersucher- und patientenverblindete, monozentrische Überlegenheitsstudie der Phase III mit publiziertem Studienprotokoll und 552 eingeschlossenen Patienten. Alle Studienteilnehmer mit bioptisch nachgewiesenem Prostatakarzinom wurden nach bekannten und potentiellen Lymphozelen-Risikofaktoren (extendierte PLND, Diabetes mellitus, Antikoagulation) und Operateur stratifiziert sowie in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 der Interventions- oder Kontrollgruppe durch Blockrandomisierung zugeordnet.

Nach Fertigstellung der vesicourethralen Anastomose, dem meist letzten operativen Schritt der RARP, erfuhr der Operateur das Ergebnis der Randomisierung. Hieraufhin erfolgte in der Interventionsgruppe die bilaterale Anlage der PF.

Symptomatische LZ mit der Notwendigkeit einer Drainageeinlage nach RARP innerhalb eines sechsmonatigen Follow-ups definierten den primären Endpunkt.

3.2 Rahmenbedingungen

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der SPIRIT Erklärung (Chan et al., 2013) sowie der CONSORT Richtlinie durchgeführt (Moher et al., 2012).

3.3 Patientenkollektiv

Patienten, welche sich zwischen September 2019 und Dezember 2021 mit einem bioptisch nachgewiesenem Prostatakarzinom zur RARP mit regionaler oder extendierter PLND vorstellten, wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und schriftlichen Einwilligung in die PELYCAN Studie eingeschlossen.

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien umfassten ein neu diagnostiziertes, histologisch nachgewiesenes und klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom. Außerdem musste der Patient volljährig (18 Jahre) sein, Deutsch sprechen und lesen können sowie einwilligungsfähig sein.

Als Ausschlusskriterien galten ein metastasiertes Prostatakarzinom, frühere laparoskopische Leistenhernien Operationen mit Netzimplantation, größere pelvine Operationen sowie vorherige pelvine Strahlentherapie. Fehlende Deutschkenntnisse, frühere Kopfverletzungen, Demenz und psychiatrische Erkrankungen führten ebenso zum Ausschluss.

3.5 Intervention

Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe erhielten standardmäßig eine RARP mit PLND. In der Interventionsgruppe wurden zusätzlich bilaterale PF angelegt, wobei das ventrale Peritoneum auf beiden Seiten seitlich eingeschnitten wurde (Abbildung 2, Abbildung 3). Die PF wurden mit zwei unterbrochenen 4/0 Vicryl-Nähten (Ethicon Inc., Cincinnati, USA) am Beckenboden lateral der Harnblase gegenüber der Region der PLND fixiert (Abbildung 2, Abbildung 3). In der Kontrollgruppe hingegen lag das inzidierte Peritoneum am Ende der Operation lose in seiner ursprünglichen Position im Situs.

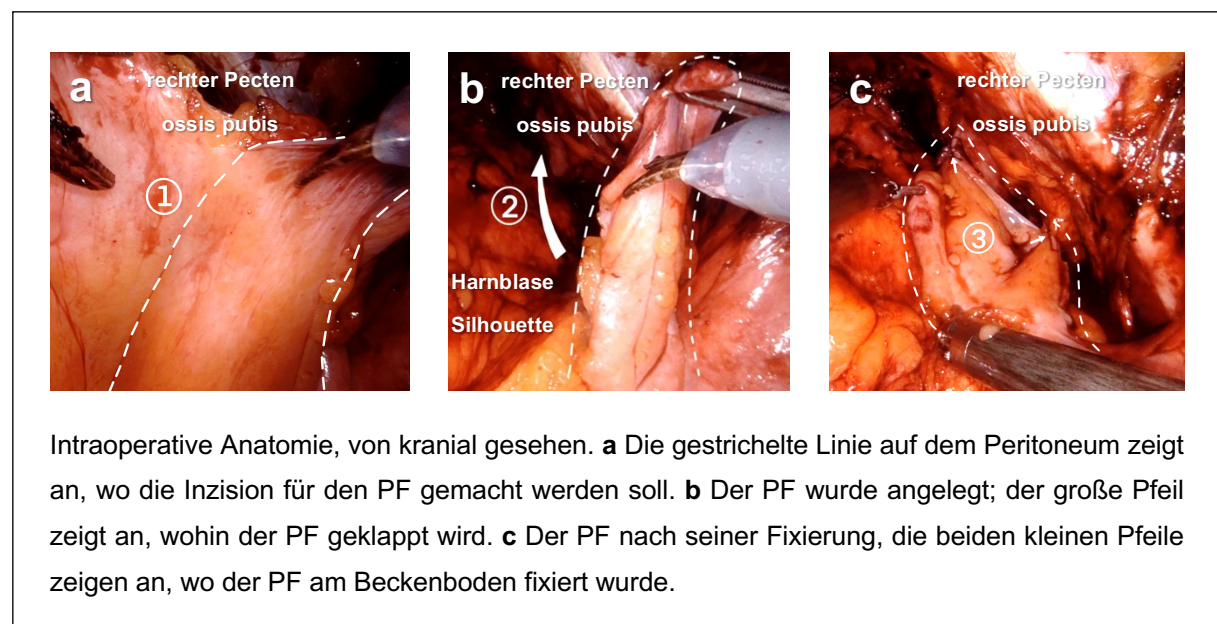
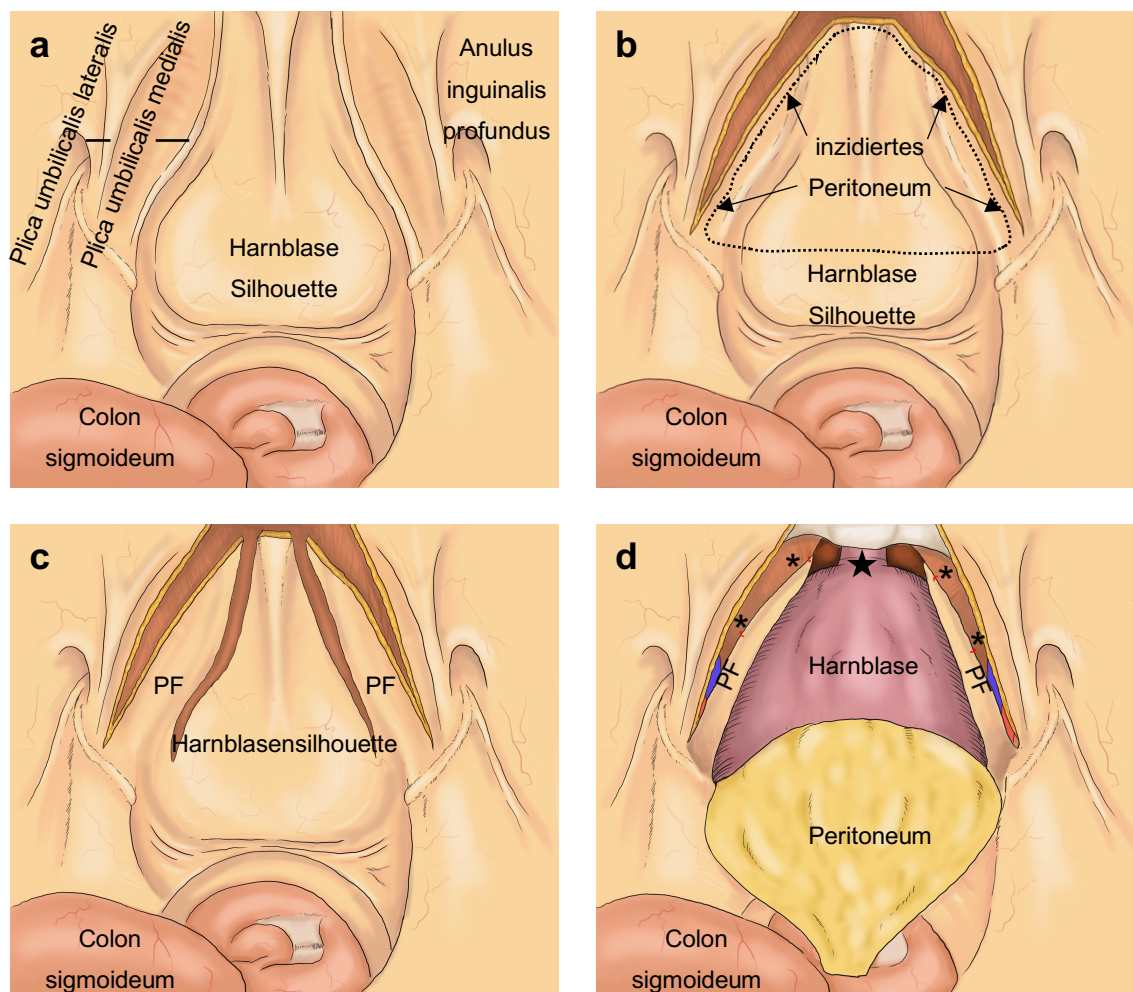


Abbildung 2: Intraoperative Anatomie, modifiziert nach (Neuberger et al., 2023). Mit freundlicher Genehmigung von European Urology Oncology.



Intraoperative Anatomie. **a** Ansicht von der kranialen, intraperitonealen Kameraposition. **b** Nach Inzision des Peritoneums entlang der Plica umbilicalis lateralis. **c** Nach Erstellung der PF. **d** Nach Fixierung der PF am Beckenboden in der Interposition zwischen Harnblase und Beckenboden. Die Sternchen markieren die Vicryl 4/0-Nähte. Der schwarze Stern kennzeichnet die vesicourethralen Anastomose.

Abbildung 3: Intraoperative Anatomie, modifiziert nach (Neuberger et al., 2023). Mit freundlicher Genehmigung von European Urology Oncology.

Alle chirurgischen Schritte – wie im Studienprotokoll dokumentiert – waren in der Kontrollgruppe mit Ausnahme, dass kein PF nach der vesicourethralen Anastomose genäht wurde, identisch mit denen der Interventionsgruppe (Neuberger et al., 2021): Die vier festgelegten Operateure mit hoher Expertise in robotisch-assistierter, uroonkologischen Chirurgie nutzten das daVinci Xi Surgical System® sowie identische

Techniken für die PLND, RARP und vesicourethrale Anastomose. Die Reihenfolge der rechts- und linksseitigen PLND, die Verwendung von Clips sowie Anzahl der Clips variierte zulässigerweise je nach Präferenz des Operators und musste im Operationsbericht dokumentiert werden. Wie weiter oben bereits erwähnt, existiert keine Evidenz, dass Clips nicht mit der Auftretenshäufigkeit symptomatischer LZ assoziiert sind (Abaza et al., 2021; Grande et al., 2017).

Die Patienten wurden in Allgemeinanästhesie in 45° Trendelenburg Position mit den Armen neben dem Torso gelagert. Insgesamt wurden sechs Trokare halbkreisförmig positioniert: Vier 8 mm daVinci® Trokare (supraumbilical, links und rechts des Umbilicus sowie unteres linkes Hemiabdomen) und zwei Assistenztrokare (11 mm im rechten unteren und 5 mm im rechten oberen Abdomen). Mittels diagnostischer Laparoskopie wurden vor Einführen der Trokare peritoneale Adhäsionen identifiziert. Das Peritoneum wurde nahe des Ligamentum umbilicale mediale inzidiert. Nachdem der Urachus ligiert wurde, folgte die Mobilisation der Harnblase, indem der Operateur das Spatium prävesicale (Retzius-Raum) bis zur Symphyse präparierte. Das Ligamentum umbilicale laterale wurde links bis zum Ductus deferens inzidiert. Die Prozedur wurde auf der kontralateralen Seite wiederholt (Abbildung 3). Im Anschluss erfolgte die PLND: Nachdem der Anulus inguinalis profundus identifiziert wurde, präparierte der Operateur das lymphknotenhaltige Gewebe in der Fossa obturatoria zwischen der V. iliaca externa und dem N. obturatorius. Erachtete der Operateur Titanclips (AESCULAP® Challenger® Ti-P, B. Braun, Melsungen, Deutschland) für notwendig, wurden diese appliziert. Extendierte PLND (laterale Begrenzung: A. iliaca externa, kraniale Begrenzung: Bifurkation der Iliakalarterien) wurde beim Prostatakarzinom mit mittlerem – je nach individuellem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung – und hohem Risiko durchgeführt. Die PLND erfolgte auf beiden Seiten. Das Lymphknotengewebe wurde in einem ExBag®-Bergebeutel (ASID BONZ, Herrenberg, Deutschland) evakuiert. Nach Inzision der endopelvinen Faszie wurde die Prostata mobilisiert und der dorsale Venenplexus mit einer 4/0 Vicryl (Ethicon Inc., Cincinnati, USA) Laufnaht ligiert. Die Präparation des Blasenhalses erfolgte durch schonende anteriore Inzision. Nun wurde der Silikon-Dauerkatheter gefasst und nach ventrokranal gezogen. Anschließend wurde der dorsale Blasenhal durchtrennt. Der vordere Teil der Denonvillier'schen Faszie wurde abgeschoben; anschließend identifizierte, präparierte und luxierte der Operateur die Samenleiter und Samenblasen. Ob die Vorderwand des Rektums vom hinteren Teil der Prostata

oberhalb oder unterhalb der Denonvillier'schen Faszie durchtrennt wurde, hing von der Schonung des neurovaskulären Bündels ab. Nach der Anwendung bipolarer Koagulation wurden die Prostatapfeiler abgesetzt. Das neurovaskuläre Bündel wurde entweder nicht, einseitig oder beidseitig in Absprache mit dem Patienten geschont, um eine höhere onkologische Sicherheit zu erzielen. Die Präparation des Prostataapex ermöglichte die Inzision der Urethra, woraufhin der Silikon-Dauerkatheter nach ventral verlegt wurde, was die Durchtrennung der posterioren Urethra erleichterte. Ein ExBag®-Bergebeutel (ASID BONZ, Herrenberg, Deutschland) evakuierte das Prostatektomie-Präparat. Blutungen wurden mit 4/0 Vicryl-Nähten und/oder bipolarer Kauterisation gestoppt. Nach Durchführung der dorsalen Rocco-Naht mit einer 3/0 V-loc™ Widerhakennaht (Covidien, New Haven, USA) wurde die vesicourethrale Anastomose beginnend bei fünf und sieben Uhr in Steinschnittlage mit einer bidirektionalen 3/0 V-loc™ Widerhakennaht (Covidien, New Haven, USA) genäht. Bevor die vesicourethrale Anastomose bei zwölf Uhr fertiggestellt wurde, wurde unter Sichtkontrolle ein neuer transurethraler Silikon-Dauerkatheter eingeführt. Anschließend wurde die ventrale Rocco-Naht durchgeführt. Daraufhin verifizierte die Füllung der Harnblase mit Natriumchloridlösung über den einliegenden Katheter die Integrität der Anastomose. Danach erfolgte die Anlage der PF in der Interventionsgruppe wie weiter oben dargestellt. Als letzter Schritt wurden das Operationsfeld und die Eintrittsstellen der Trokare auf Blutungen oder Verletzungen untersucht sowie das Präparat nach Erweiterung der Einstichstelle des Kameratrokars entfernt. Es wurden keine Drainagen eingelegt.

3.5.1 Adhärenz

Die PELYCAN Studie gewährleistete als Interventionsstudie mit Durchführung des PF zu Beginn der Studie, einer Sonographie des Abdomens am Entlasstag, welche standardmäßig bei jedem Patienten nach RARP + PLND unabhängig von der Studienteilnahme durchgeführt wurde, und einer sechsmonatigen Nachbeobachtung die Adhärenz. Bei ausbleibender Rücksendung des sechsmonatigen Follow-ups wurden die Patienten und jeweiligen niedergelassenen Urologen und Urologinnen wie unter 3.8.1 beschrieben kontaktiert.

3.5.2 Interferierende Therapie

Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe erhielten prä-, intra- und postoperativ die gleiche medizinische Versorgung analog internem Therapiealgorithmus. In der Analyse der Risikofaktoren für LZ wurden mit Ausnahme der Vollantikoagulation, die manche Patienten aus unterschiedlichen Indikationen benötigten, keine medizinischen Maßnahmen identifiziert, welche als kointerventioneller Bias das Outcome beeinflussten. Postoperativ erfolgte die mit größerem Abstand zur RARP steigende Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (Clexane®, Sanofi Aventis GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) bis in das Niveau der Vollantikoagulation. Daher wurden Patienten mit therapeutischer und prophylaktischer Antikoagulation stratifiziert.

3.6 Outcome

3.6.1 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurden symptomatische LZ im Sinne einer Drainageneinlage innerhalb einer postoperativ sechsmonatigen Nachbeobachtung definiert. Eine sonographisch nachgewiesene Flüssigkeitskollektion im Areal der PLND mit der Notwendigkeit einer Drainageneinlage oder operativen Therapie aufgrund folgender Symptome beschrieb eine symptomatische LZ:

- Unterbauchschmerzen (nach Ausschluss der Differentialdiagnosen)
- Gefäßkompression, Beinschwellung, TVT
- Superinfektion (Fieber, Sepsis)

3.6.2 Sekundäre Endpunkte

- Inzidenz asymptomatischer LZ zum Zeitpunkt der Entlassung
- Inzidenz asymptomatischer LZ innerhalb von sechs Monaten nach RARP
- Lymphödem
- Erysipel
- Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)
- Perioperative Parameter: Operationszeit, Komplikationen (Clavien-Dindo, Comprehensive Complication Index (CCI), Blutverlust), Krankenhausverweildauer
- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

3.6.3 Zeitrahmen

		Studienzeitraum						
Zeitpunkt			- t 1	0	t 1.1	t 1.2	t 2	t 3
Tätigkeit, Assessment		Verantwortliche Personen	Screening, Einwilligung	Rando-misation	RARP	PF	Tag der Entlassung	6-Monate Follow-up
ALLOKATION	Screening	Studienkoordinator	x					
	Patienteninformation, Einwilligungserklärung	Aufnahmearzt	x					
	Randomisierung	Studienkoordinator		x				
INTERVENTION	Interventionsgruppe	Operateur			x	x		
	Kontrollgruppe	Operateur			x			
ALLOKATION	Vorerkrankungen	Aufnahmeärztin	x					
	Medikation	Aufnahmearzt	x				x	
	Ultraschall Abdomen	Aufnahmeärztin	x				x	
	Lebensqualität (QLQ-C30)	Aufnahmearzt, Studienkoordinator	x					x
	Symptomatische und asymptomatische LZ	Stationsärztin niedergelassene Urologen, Studienkoordinator					x	x
	Symptome der LZ	Stationsarzt, niedergelassene Urologinnen, Studienkoordinator					x	x
	Lymphödem, Erysipel, TVT	Studienkoordinator, niedergelassene Urologen						x
	Perioperative Parameter	Studienkoordinator, niedergelassene Urologinnen						x

Abbildung 4: Phasen, Zeitpunkte und Verantwortliche der PELYCAN Studie, modifiziert nach (Neuberger et al., 2021), LZ: Lymphozele, PF: Peritonealflap, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30, RARP: Robotisch-Assistierte Radikale Prostatektomie, t: Zeitpunkt, TVT: Tiefe Venenthrombose

3.6.4 Stichprobenumfang

Die Inzidenzen symptomatischer LZ nach RARP variierten zwischen 2 % (Zorn et al., 2009) und 11,7 % (Magistro et al., 2021).

Im Jahr 2019 existierte eine Serie retrospektiver Analysen (Tabelle 6), welche eine Reduktion symptomatischer LZ nach RARP mit peritonealer Rekonfiguration von 11,6 % auf 0 % (Lebeis et al., 2015), 4,1 % auf 0,6 % (Dal Moro und Zattoni, 2017) und 4,7 % auf 1,0 % (Stolzenburg et al., 2018) zeigten. Eine Aggregation der Daten postulierte eine Senkung symptomatischer LZ von 5,6 % bei RARP ohne peritoneale Rekonfiguration (26/465) auf 0,7 % bei peritonealer Rekonfiguration (3/446).

Die Annahme, 10 % symptomatische LZ in der Kontrollgruppe und 2 % symptomatische LZ in der Interventionsgruppe zu beobachten, folgte aus einer Analyse eigener, retrospektiver Komplikationsdaten der Jahre 2016 und 2017 sowie der Gesamtschau der zuvor genannten Häufigkeiten. Bei einer Power von 80 % und einem beidseitigem α (Fehler 1. Art) von 0,05 wurde ein $n = 137$ in jedem Studienarm, gesamt $n = 274$ berechnet. Bei einer antizipierten Drop-out-Rate von 6 % errechnete sich eine Studienpopulation von 300 Patienten. Unsicherheiten hinsichtlich der Inzidenz symptomatischer LZ und Effektstärke des PF, welche jeweils retrospektiv abgeleitet wurden, erforderten ein adaptives Design. Daher wurde bereits im Studienprotokoll eine Interimsanalyse nach 120 Patienten definiert. Die daran festgemachte Fallzahlanpassung forderte eine adaptierte Populationsgröße von 540 Patienten, welche unterhalb des initial festgelegten Maximums von 1000 Patienten lag. Eine in dem Kontext nachgewiesene Wirksamkeit oder Unwirksamkeit des PF hätte einen Stopp der PELYCAN Studie erzwungen.

3.7 Allokation

3.7.1 Rekrutierung

In der prästationären Aufnahmeuntersuchung, in deren Rahmen auch OP- und Anästhesieaufklärung stattfanden, wurden die Patienten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien aufgeklärt. Das Einverständnis der Patienten wurde im Krankenhausinformationssystem vermerkt. Indessen wurde eine gedruckte Patienteninformation und Einwilligungserklärung, welche die medizinische Ethik-Kommission II der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim, Deutschland genehmigte, ausgehändigt. Die Patienten wurden über ihre

Rechte unterrichtet, die Studienteilnahme zu verweigern und eine einmalig erteilte Einwilligung zu widerrufen.

Während der Aufnahme erhob das ärztliche Personal Vorerkrankungen, Voroperationen und Medikamente, händigte einen Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus und führte eine Sonographie des Abdomens durch.

Vom 05.09.2019 bis zum 07.12.2021 wurden 861 Patienten gescreent. Es konnten insgesamt 552 Patienten in die PELYCAN Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht einer Gesamtdauer von zwei Jahren und drei Monaten bei monatlich durchschnittlich 20,4 eingeschlossenen Patienten.

3.7.2 Randomisierung

Mit Hilfe eines internetbasierten, extra für diese Studie entwickelten, passwortgeschützten Randomisierungs-Tools (urosurvey.de), welches vom Heinrich Lanz Studienzentrum (Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg) programmiert wurde, wurden Studienteilnehmer anonymisiert stratifiziert und randomisiert. Zunächst wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung symptomatischer LZ wie extendierte PLND (ja oder nein), Antikoagulation (ja oder nein) und Diabetes mellitus (ja oder nein) sowie die vier Operateure eingegeben. Die Stratifikation sicherte die homogene Verteilung der Risikofaktoren, eine LZ auszubilden, auf die Interventions- und Kontrollgruppe. Um einer Überstratifikation vorzubeugen, blieben die Strata limitiert. Innerhalb der Strata erfolgte durch Blockrandomisierung die zufällige 1:1 Allokation der Patienten. Dabei wurde eine Randomisierung-ID generiert und in einem passwortgeschützten Verzeichnis dem Patienten zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte durch den Studienkoordinator. Eine Beeinflussung durch Operateur oder Aufnahmearzt wurde durch komplett getrennte räumliche und vor allem zeitliche Abläufe unmöglich gemacht. Am Vortag oder Tag der OP teilte der Studienkoordinator die Zuteilung den jeweiligen OP-Assistenten mit.

3.7.3 Verblindung

Die Verblindung der Patienten endete nach Rücklauf des postalischen, sechsmonatigen Follow-ups. Auf Wunsch teilte der Studienkoordinator den Patienten mit, ob ein PF durchgeführt wurde.

Die Verblindung des Operators endete mit der Fertigstellung der vesicourethralen Anastomose, nachdem der Operator über das Ergebnis der Randomisierung informiert worden war. Dies garantierte eine homogene Operationsqualität ohne Performance-Bias bis zur Durchführung des PF. Die Größe der Blöcke nach Randomisierung blieb bis zum Ende der Studie vertraulich, sodass der Operator keine Prognose über die Wahrscheinlichkeit der Intervention treffen konnte.

Die Untersucherblindung, garantiert durch die Verschlüsselung der Intervention im Operationsbericht, minimierte den Detection Bias im sonographischen Assessment von LZ. Der Operator und die jeweiligen OP-Assistenten waren von Untersuchungen der jeweiligen Patienten ausgeschlossen.

3.8 Erhebung, Management und Analyse der Daten

3.8.1 Datenerhebung

Primäre Endpunkte

Symptomatische LZ als primärer Endpunkt wurden durch direkte Befragung der Patienten erfasst. Da Symptome und eine interventionelle oder operative Therapie enger mit dem primären Endpunkt verknüpft waren, mutmaßten wir eine Datenerhebung mit hoher Validität und Reliabilität. Das Follow-up wurde sechs Monate postoperativ per Post versendet und ein vorfrankierter Rücksendeumschlag beigelegt. Bei Nichtbeantwortung zweier versendeter Follow-ups wurden die Patienten telefonisch interviewt, das Follow-up per E-Mail versendet, die nachbehandelnden Fachärzte elektronisch oder telefonisch kontaktiert und externe Berichte angefordert. Die Patienten bekräftigten zum Zeitpunkt der Studienaufklärung mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung ihr Einverständnis.

Eine Fragebatterie, welche die Sensitivität verbesserte, erfasste symptomatische Lymphflüssigkeitsansammlungen, die Einlage eines Wund- oder Drainageschlauchs und einen erneuten postoperativen Krankenhausaufenthalt. Die Antwortoptionen umfassten „ja, rechts“, „ja, links“, „ja, beidseits“, „ja, mehrfach“, „nein“, „ich bin mir unsicher“ und „Freitext“. Wurde eine Antwortoption mit „ja“, „ich bin mir unsicher“ oder

„Freitext“ beantwortet, so verifizierte ein Telefonat mit den Patienten und den Urologen und Urologinnen die Daten. Um die Datenerfassung nachzuvollziehen, wurden die verschiedenen Modalitäten in der Rohdatenbank dokumentiert.

Sekundäre Endpunkte

Die verblindeten Stationsärzte und Stationsärztinnen dokumentierten sonographisch asymptotische LZ zum Zeitpunkt der Entlassung im Arztbrief. Die Sonographie als Standarduntersuchung im Rahmen der Entlassung wurde auch bei Patienten, welche nicht an der Studie teilnahmen, durchgeführt. Eine sonographisch nachgewiesene Flüssigkeitskollektion im Areal der PLND ohne Symptome definierte eine asymptotische LZ. Asymptotische LZ, TVT, Lymphödem und Erysipel als sekundäre Endpunkte wurden im Follow-up mit den selben Antwortoptionen wie unter 3.8.1 erfasst. Bei ausbleibender Rücksendung des Follow-ups wurde wie unter 3.8.1 verfahren. Bei Unklarheiten wurden externe Unterlagen (z.B. Operationsberichte und Arztbriefe) hinzugezogen, um weitere sekundäre Endpunkte zu erheben bzw. die Datenqualität zu erhöhen. Perioperative Parameter (Operationszeit, Blutverlust) wurden den Operationsberichten, postoperative Komplikationen, welche mittels Clavien-Dindo Classification (CDC) sowie Comprehensive Complication Index (CCI) klassifiziert wurden, und die Krankenhausverweildauer den Entlassberichten entnommen. Die Patienten erhielten mit Studieneinschluss und sechs Monate postoperativ den extern validierten EORTC QLQ-C30 Fragebogen, welcher die Lebensqualität in der letzten Woche erfasste. Somit konnte die intraindividuelle Änderung der Lebensqualität über die Zeit in der Interventions- und Kontrollgruppe verglichen und präoperative Inhomogenitäten zwischen den Gruppen berücksichtigt werden, wodurch ein möglicher Effekt des PF auf die Lebensqualität untersucht werden sollte.

Die EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (Quality of Life Questionnaire Core 30) überzeugt als weltweit in über 3000 Studien genutztes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten, welches in über 110 Sprachen übersetzt und validiert wurde (EORTC.org).

Die Patienten beantworteten die ersten 28 Items auf der Likert-Skala mit „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“ (Range = 3). Mit „sehr schlecht“ bis

„ausgezeichnet“ kommunizierten die Studienteilnehmer auf der Analogskala die globale Lebensqualität und den Gesundheitszustand (Range = 6).

Der QLQ-C30 beinhaltet Single-Item und Multi-Item Skalen, welche sich in 5 Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine globale Gesundheits- und Lebensqualitäts Skala sowie sechs einzelne Items untergliedern (Tabelle 9). Eine unterschiedliche Item Anzahl bilden die Multi-Item Skalen. Die Items werden nicht mehrfach verwendet. Ein hoher Wert auf der Funktionsskala spiegelt ein hohes Funktionsniveau, ein hoher Wert bei Gesundheit und Lebensqualität ein hohes Maß solcher wider, wohingegen ein hoher Wert auf der Symptomskala mit hoher Symptomausprägung korreliert. Die Auswertung des QLQ-C30 erfolgte mithilfe eines beigefügten Manuals (Fayers PM, 2001).

Tabelle 9: EORTC QLQ-C30

	Skala	Zahl der Items	Nummern der Items	Range
Global Health Status, Quality of life				
Lebensqualität und Gesundheitszustand insgesamt	QL	2	29, 30	6
Funktions-Skalen				
Physische Funktion	PF	5	1 bis 5	3
Emotionale Funktion	EF	4	21 bis 24	3
Soziale Funktion	SF	2	26, 27	3
Kognitive Funktion	CF	2	20, 25	3
Rollenfunktion	RF	2	6,7	3
Symptom-Skalen				
Fatigue	FA	3	10,12,18	3
Übelkeit und Erbrechen	NV	2	14, 15	3
Schmerz	PA	2	9,19	3
Dyspnoe	DY	1	8	3
Insomnie	SL	1	11	3
Appetitlosigkeit	AP	1	13	3
Obstipation	CO	1	16	3
Diarrhö	DI	1	17	3
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	28	3

AP: Appetitverlust, CF: Kognitive Funktion, CO: Obstipation, DI: Diarrhö, DY: Dyspnoe, EF: Emotionale Funktion, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FA: Fatigue, FI: Finanzielle Schwierigkeiten, ITT: Intention-to-treat-Analyse KI: Konfidenzintervall, NV: Übelkeit und Erbrechen, PA: Schmerzen, PF: Körperliche Funktion, QL: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, QLQ: Quality of Life Questionnaire, RF: Rollenfunktion, SF: Soziale Funktion, SL: Insomnie

Um statistisch signifikante Unterschiede der Scores in eine klinische Relevanz zu übersetzen, wurde die MID (Minimal Important Difference) verwendet: So wurden MID von 0-5 als kleine, 10-20 als moderate und > 20 als große Veränderung der Lebensqualität subjektiv wahrgenommen, wobei je nach Skala, Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität und Tumorentität abweichende MID berechnet wurden (Gamper et al., 2021; Osoba, 1999).

Rücktritt

Patienten konnten jederzeit ohne Nennung von Gründen die Studienteilnahme widerrufen. Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, konnten die Operateure Patienten aus der Studie ausschließen, sofern der PF infolge anatomischer Ursachen oder zeitlicher Verzögerung mit der anästhesiologischen Notwendigkeit einer raschen Beendigung der Operation nicht durchgeführt werden konnte.

3.8.2 Statistische Methoden

Endpunkte

Die Endpunkte zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurden nach den Prinzipien der Intention-to-treat-, As-treated- und Per-protocol-Analyse ausgewertet. In der univariaten deskriptiven Analyse wurden absolute und relative Häufigkeiten für nominal- und binärskalierte Merkmale angegeben. Für diskrete und stetige Merkmale wurden der Mittelwert/Median, Interquartilsabstand und die Standardabweichung berechnet. Die Dependenzanalyse untersuchte Unterschiede und Zusammenhänge zwischen den Variablen. Mit dem t-Test für zwei unabhängige Stichproben wurden Mittelwertsunterschiede von normalverteilten, intervallskalierten Merkmalen untersucht. Die zentrale Tendenz zwischen zwei unabhängigen Stichproben für nicht normalverteilte Variablen wurde mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test analysiert, wohingegen der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test nicht normalverteilte verbundene

Stichproben überprüfte. Der Shapiro-Wilk-Test prüfte die Normalverteilung der Grundgesamtheit. Der Chi-Quadrat Test verglich die Varianzen der Variablen nominalskalierter Stichproben.

Drei Dezimalstellen limitierten die p-Werte, wobei p-Werte kleiner 0,001 mit $p < 0,001$ angegeben wurden. Für die Datenanalyse wurde IBM SPSS® Version 28.0.1 für macOS (Armonk, NY, USA) sowie SAS JMP® Version 16.0.0 für macOS (Cary, NC, USA) verwendet. Die Anpassung des p-Werts für den primären Endpunkt im Rahmen des adaptiven Designs reduzierte die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art. In anderen Fällen wurde eine Nullhypothese zugunsten der Arbeitshypothese verworfen, sofern der zweiseitige p-Wert das Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ unterschritt.

Zusätzliche post-hoc Analysen

Risikofaktoren und physiologische Überlegungen für die Entstehung von LZ wurden in post-hoc Subgruppenanalysen getestet, wofür unter anderem die Odds Ratio für symptomatische LZ bei Patienten mit und ohne Titanclips im Rahmen der PLND berechnet wurden.

3.9 Monitoring

3.9.1 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse durch den PF implizierten ungünstige medizinische Verläufe, welche nicht zwingend mit dem PF kausal zusammenhingen. Intraoperativ, am Entlasstag und sechs Monate nach RARP beobachtete unerwünschte Ereignisse wurden bei in die PELYCAN Studie eingeschlossenen Patienten erfasst. Intraoperative Komplikationen wurden unter 4.2.2 aufgelistet. Postoperative Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo sowie CCI erfasst und unter 4.2.2 dargestellt.

3.9.2 Ethikantrag, Einwilligungserklärung und Patienteninformation

Die Medizinische Ethik-Kommission II der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim, Deutschland genehmigte am 16.10.2020 die Durchführung der PELYCAN Studie (2019-1127N).

Zuvor erfolgte eine berufsrechtliche Beratung am 02.04.2019 unter Berücksichtigung eines Ethikantrags vom 30.01.2019, Prüfplans und einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Version 1.0 vom 30.01.2019 sowie einer Stellungnahme vom

30.01.2019 und modifizierten Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Version 1.1 vom 25.03.2019. Die Kommissionsmitglieder fassten den Beschluss, dass gegen das Vorhaben aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken zu erheben waren.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientengruppen

Zwischen September 2019 und Dezember 2021 stellten sich 861 Patienten zur RARP + PLND vor, von denen 791 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. 552 Patienten konnten eingeschlossen und randomisiert werden. Abbildung 5 zeigt das Flussdiagramm nach CONSORT. Bei 27 Patienten der Interventionsgruppe wurde kein PF angelegt. Diese sind ebenfalls in Abbildung 5 aufgeführt. Kommunikationsfehler bedingten in der Kontrollgruppe vier PF. Deshalb variierten die Populationsgrößen zwischen der Intention-to-treat-, As-treated- und Per-protocol-Analyse geringfügig. Dennoch wurde bei jeder der im Vorhinein geplanten Analysen eine signifikante Reduktion der symptomatischen sowie asymptomatischen LZ (am Entlasstag sowie innerhalb der sechsmonatigen Nachbeobachtung) beobachtet.

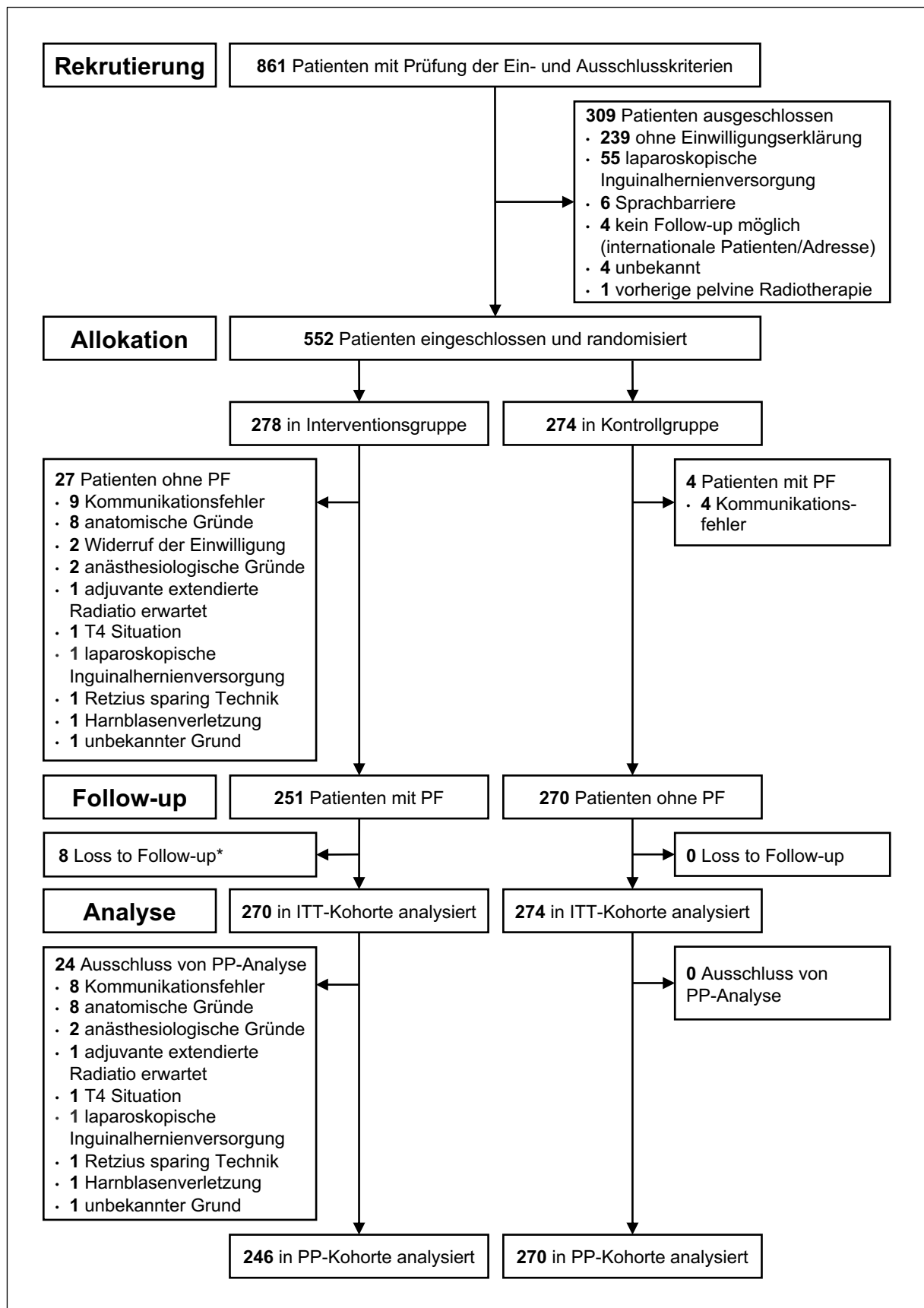


Abbildung 5: Flussdiagramm der PELYCAN Studie

Flussdiagramm nach CONSORT (Moher et al., 2012), modifiziert nach (Neuberger et al., 2023), mit freundlicher Genehmigung: Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Neuberger, *Exitus letalis eines Patienten nach Trachealkanülenverlegung im Rahmen eines ARDS nach Aspiration während einer Trokarhernienrevision. Dieser Patient wurde bei nicht durchführbarem Follow-Up von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. ITT: Intention-to-treat-Analyse, PF: Peritonealflap, PP: Per-protocol-Analyse

4.1.1 Patientencharakteristika

Weder Alter ($p = 0,031$), Body-Mass-Index ($p = 0,564$), Prostatavolumen ($p = 0,706$), initiales Prostataspezifisches Antigen ($p = 0,891$), präoperativer International Society of Urological Pathology ($p = 0,062$), Risikoklassifikation nach D'Amico ($p = 0,876$), Klinisches Tumorstadium ($p = 0,489$), Diabetes mellitus ($p = 0,712$) noch Vollantikoagulation ($p = 0,168$) unterschieden sich signifikant. Die präoperativen Patientencharakteristika werden detailliert in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Patientencharakteristika

ITT	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz [95 % KI] ^{ooo}	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274		
Alter [Jahre]					
Mittelwert ± SD	67,1 ± 6,9	67,8 ± 6,6	66,5 ± 7,1	-1,27 [-2,43; -0,12]	0,031 ^{oo}
Median (IQR)	67,8 (62,7-71,5)	68,5 (63,7-72,3)	67,4 (61,7-71,4)		
BMI [kg/m²]					
Mittelwert ± SD	27,5 ± 4,1	27,6 ± 4,5	27,4 ± 3,7	-0,20 [-0,90; 0,49]	0,564 ^{oo}
Median (IQR)	26,8 (24,5-30,0)	26,8 (24,2-30,5)	26,9 (24,8-29,4)		
Prostatavolumen [ml]					
Mittelwert ± SD	44,9 ± 24,2*	45,3 ± 23,6**	44,5 ± 24,8***	-0,79 [-4,90; 3,32]	0,706 ^{oo}
Median (IQR)	40,0 (30,0-55,0)*	40,0 (30,0-55,0)**	40,0 (30,0-51,0)**		
iPSA [ng/ml]					
Mittelwert ± SD	10,9 ± 15,6	11,0 ± 14,5	10,8 ± 16,6	-0,18 [-2,81; 2,44]	0,891 ^{oo}
Median (IQR)	7,2 (5,5-10,8)	7,1 (5,4-10,8)	7,4 (5,5-10,8)		
Präoperativer ISUP					
1	115 (21,1 %)	53 (19,6 %)	62 (22,6 %)		0,062°
2	238 (43,8 %)	116 (43,0 %)	122 (44,5 %)		
3	75 (13,8 %)	45 (16,7 %)	30 (11,0 %)		
4	60 (11,0 %)	23 (8,5 %)	37 (13,5 %)		
5	56 (10,3 %)	33 (12,2 %)	23 (8,4 %)		
Risikoklassifikation nach D´Amico					
Niedrig	91 (16,7 %)	43 (16,0 %)	48 (17,5 %)		0,876°
Mittel	306 (56,3 %)	154 (57,0 %)	152 (55,5 %)		
Hoch	147 (27,0 %)	73 (27,0 %)	73 (27,0 %)		
Klinisches Tumorstadium					
≤ T2	536 (98,5 %)	265 (98,1 %)	271 (98,9 %)		0,461°
≥ T3	8 (1,5 %)	5 (1,9 %)	3 (1,1 %)		
T1	380 (69,8 %)	183 (67,8 %)	197 (71,9 %)		0,489°
T2	156 (28,7 %)	82 (30,3 %)	74 (27,0 %)		
T3	7 (1,3 %)	4 (1,5 %)	3 (1,1 %)		
T4	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)		
Diabetes mellitus					
Ja	55 (10,1 %)	26 (9,6 %)	29 (10,6 %)	0,90 [0,52; 1,57]	0,712°
Vollantikoagulation					
Ja	34 (6,3 %)	13 (4,8 %)	21 (7,7 %)	0,61 [0,30; 1,24]	0,168°

*Daten von 10 Patienten fehlen, **Daten von 5 Patienten fehlen, °Chi²-Test, °t-Test, °ooDifferenz oder Chancenverhältnis, BMI: Body-Mass-Index, iPSA: initiales Prostataspezifisches Antigen, ISUP: International Society of Urological Pathology, ITT: Intention-to-treat-Analyse

4.1.2 Perioperative Parameter

Verglichen mit der Kontrollgruppe wies die Interventionsgruppe eine signifikant längere Operationszeit auf ($139,0 \pm 37,0$ vs. $127,9 \pm 37,3$ Minuten; $p < 0,001$). Die Stratifikationsmerkmale Antikoagulation (4,8 % vs. 7,7 %; $p = 0,168$), Diabetes mellitus (9,6 % vs. 10,6 %; $p = 0,712$) und extendierte PLND (28,5 % vs. 26,6 %; $p = 0,624$) unterschieden sich nicht signifikant. Eine detaillierte Übersicht perioperativer Parameter zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Perioperative Parameter

ITT	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz [95 % KI] ^{ooo}	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274		
Extendierte PLND					
Ja	150 (27,6 %)	77 (28,5 %)	73 (26,6 %)	1,10 [0,75; 1,60]	0,624°
Nerverhalt					
Ja	255 (41,3 %)	101 (37,4 %)	124 (45,3 %)	0,72 [0,51; 1,02]	0,063°
- unilateral	- 128 (23,5 %)	- 50 (18,5 %)	- 78 (28,5 %)		
- bilateral	- 97 (17,8 %)	- 51 (18,9 %)	- 46 (16,8 %)		
Nein	319 (58,7 %)	169 (62,6 %)	150 (54,7 %)		
ASA-Klassifikation*					
1 (%)	76 (14,0)	45 (16,7)	31 (11,4)		0,085°
2 (%)	414 (76,6)	195 (72,5)	219 (80,5)		
3 (%)	51 (9,4)	29 (10,8)	22 (8,1)		
Intraoperativer Blutverlust [ml]**					
Mittelwert ± SD	285,0 ± 207,3	288,3 ± 215,5	281,8 ± 199,3	-6,6 [-41,6; 28,5]	0,713°°
Median (IQR)	200,0 (150,0-400,0)	200,0 (150,0-400,0)	200,0 (150,0-350,0)		
Operationszeit [Minuten]					
Mittelwert ± SD	133,4 ± 37,5	139,0 ± 37,0	127,9 ± 37,3	-11,1[-17,3; -4,8]	< 0,001°°
Median (IQR)	125,0 (106,0-157,0)	132,0 (109,0-165,0)	117,5 (101,0-147,3)		
Krankenhausverweildauer [Tage]					
Mittelwert ± SD	7,6 ± 3,8	7,7 ± 5,0	7,4 ± 1,7	-0,3 [-0,95; 0,33]	0,340°°
Median (IQR)	7,0 (7,0-8,0)	7,0 (7,0-8,0)	7,0 (7,0-8,0)		

°Chi²-Test, °°t-Test, °°°Differenz oder Chancenverhältnis, *Daten von 3 Patienten fehlen, **Daten von 1 Patient fehlen, ASA: American Society of Anesthesiologists, ITT: Intention-to-treat-Analyse, PLND: Pelvine Lymphknotendissektion

4.1.3 Parameter der PLND

Die Interventions- und Kontrollgruppe zeigten sich hinsichtlich Clips (70,7 % vs. 68,8 %; $p = 0,632$), extendierter PLND (28,5 % vs. 26,6 %; $p = 0,624$), entfernter Lymphknoten ($12,7 \pm 7,1$ vs. $12,6 \pm 6,7$; $p = 0,899$), positiver Lymphknoten (9,3 % vs. 9,5 %; $p = 0,927$) und Risiko nach D'Amico (niedriges: 16,0 % vs. 17,5 %; mittleres: 57,0 % vs. 55,5 %; hohes: 27,0 % vs. 27,0 %; $p = 0,876$) ausgeglichen. Die einzelnen Parameter sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Parameter der PLND

ITT	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz [95 % KI] ^{ooo}	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274		
Clips im Rahmen der PLND					
Ja	373 (69,7 %)*	188 (70,7 %)**	185 (68,8 %)**	1,09 [0,76; 1,58]	0,632°
Nein	162 (30,3 %)*	78 (29,3 %)**	84 (31,2 %)**		
Extendierte PLND					
Ja	150 (27,6 %)	77 (28,5 %)	73 (26,6 %)	1,10 [0,75; 1,60]	0,624°
Entfernte Lymphknoten					
Mittelwert ± SD	12,6 ± 6,9	12,7 ± 7,1	12,6 ± 6,7	-0,08 [-1,24;1,09]	0,899°
Median (IQR)	11,0 (8,9-16,0)	11,0 (7,0-16,0)	11,0 (8,0-15,3)		
Positive Lymphknoten					
Ja	51 (9,4 %)	25 (9,3 %)	26 (9,5 %)	0,97 [0,55; 1,73]	0,927°
Nein	493 (90,6 %)	245 (90,7 %)	248 (90,5 %)		

°Chi²-Test, °t-Test, °°Differenz oder Chancenverhältnis, *Daten von 9 Patienten fehlen, **Daten von 4 Patienten fehlen, ***Daten von 5 Patienten fehlen, PLND: Pelvine Lymphknotendissektion, ITT: Intention-to-treat-Analyse

4.1.4 Parameter der Pathologie

Weder das pathologische Tumorstadium ($p = 0,561$) noch der International Society of Urological Pathology (ISUP) Grad ($p = 0,362$) unterschieden sich signifikant. Auch das Prostatagewicht ($61,3 \pm 25,2$ vs. $61,5 \pm 25,0$ g; $p = 0,918$), die Zahl entfernter Lymphknoten ($12,7 \pm 7,1$ vs. $12,6 \pm 6,7$; $p = 0,899$), Patienten mit positiven Lymphknoten (9,3 % vs. 9,5 %; $p = 0,927$) sowie positiven Resektionsrändern (20,7 % vs. 18,3 %; $p = 0,463$) variierten nicht signifikant. In Tabelle 13 werden die Parameter

der Pathologie – unter anderem das Verhältnis positiver Resektionsränder zu pathologischem Tumorstadium – detailliert beschrieben.

Tabelle 13: Histopathologische Parameter

ITT	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz [95 % KI] ^{ooo}	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274		
Tumorstadium - Pathologie					
pT2	364 (66,9 %)	185 (68,5 %)	179 (65,3 %)		0,561°
pT3a	113 (20,8 %)	51 (18,9 %)	62 (22,6 %)		
pT3b	67 (12,3 %)	34 (12,6 %)	33 (12,1 %)		
pT4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)		
ISUP - Pathologie					
1	31 (5,7 %)	15 (5,6 %)	16 (5,8 %)		0,362°
2	299 (55,0 %)	142 (52,6 %)	157 (57,3 %)		
3	130 (23,9 %)	63 (23,3 %)	67 (24,5 %)		
4	15 (2,7 %)	10 (3,7 %)	5 (1,8 %)		
5	69 (12,7 %)	40 (14,8 %)	29 (10,6 %)		
Prostatagewicht [g]					
Mittelwert ± SD	61,4 ± 25,1*	61,3 ± 25,2**	61,5 ± 25,0***	0,2 [-4,0; 4,5]	0,918°°
Median (IQR)	55,0 (45,0-71,8)*	55,0 (45,0-71,0)**	55,0 (45,6-72,0)***		
Entfernte Lymphknoten					
Mittelwert ± SD	12,6 ± 6,9	12,7 ± 7,1	12,6 ± 6,7	-0,08 [-1,24; 1,09]	0,899°°
Median (IQR)	11,0 (8,9-16,0)	11,0 (7,0-16,0)	11,0 (8,0-15,3)		
Positive Lymphknoten					
Ja	51 (9,4 %)	25 (9,3 %)	26 (9,5 %)	0,97 [0,55; 1,73]	0,927°
Nein	493 (90,6 %)	245 (90,7 %)	248 (90,5 %)		
Positive Resektionsränder					
R1	106 (19,5 %)	56 (20,7 %)	50 (18,3 %)	1,17 [0,77; 1,79]	0,463°
R1/pT2	48 (13,2 %)	26 (14,1 %)	22 (12,3 %)	1,17 [0,63; 2,15]	0,619°
R1/pT3	58 (32,2 %)	30 (35,3 %)	28 (29,5 %)	1,31 [0,70; 2,44]	0,404°
R1/pT3b	28 (41,8 %)	15 (44,1 %)	13 (39,4 %)	1,21 [0,46; 3,21]	0,965°

°Chi²-Test, °°t-Test, °°°Differenz oder Chancenverhältnis, *Daten von 4 Patienten fehlen, **Daten von 3 Patienten fehlen, ***Daten von 1 Patient fehlen, ISUP: International Society of Urological Pathology, ITT: Intention-to-treat-Analyse

4.2 Endpunkte

4.2.1 LZ und mit dem Lymphsystem assoziierte Komplikationen

In der Intention-to-treat-Analyse des primären Endpunkts war der PF in der Interventionsgruppe mit weniger symptomatischen LZ (3,7 % vs. 9,1 %; $p = 0,005$) assoziiert (Tabelle 14). Eine signifikante Reduktion symptomatischer LZ zeigten ebenfalls die Per-protocol- (3,7 % vs. 9,3 %; $p = 0,009$) und As-treated-Analyse (3,6 % vs. 8,8 %; $p = 0,011$) (Tabelle 15). In der Interventionsgruppe wurden zudem signifikant weniger superinfizierte symptomatische LZ (2,2 % vs. 5,5 %; $p = 0,045$) und weniger asymptomatische LZ bei Entlassung (7,4 % vs. 16,8 %; $p < 0,001$) sowie innerhalb der sechsmonatigen Nachbeobachtung (10,3 % vs. 27,2 %; $p < 0,001$) nachgewiesen. Zwar wurden in der Interventionsgruppe tendenziell seltener Lymphödeme (14,0 % vs. 17,9 %; $p = 0,214$), TVT (1,1 % vs. 1,8 %; $p = 0,725$) und Erysipiele (0,4 % vs. 0,7 %; $p = 0,565$) beobachtet. Diese unterschieden sich allerdings nicht signifikant. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass die Verwendung von Clips während der PLND weder in der Interventionsgruppe ($p = 0,462$) noch in der Kontrollgruppe ($p = 0,817$) nicht signifikant mit symptomatischen LZ assoziiert war. Eine detaillierte Auflistung der Lymphozelen und der mit dem Lymphsystem assoziierten Komplikationen beinhaltet Tabelle 14.

Tabelle 14: Lymphozelen und mit dem Lymphsystem assoziierte Komplikationen

ITT	Gesamt-kohorte	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert		
	n = 544	n = 270	n = 274				
Symptomatische LZ mit Intervention innerhalb 6-Monate FU*							
Ja, uni- o. bilateral	35 (6,4 %)	10 (3,7 %)	25 (9,1 %)	0,38 [0,18; 0,81]	0,005°		
Ja, unilateral	21 (3,8 %)	7 (2,6 %)	14 (5,1 %)	0,47 [0,19; 1,21]	0,108°		
Ja, bilateral	14 (2,6 %)	3 (1,1 %)	11 (4,0 %)	0,26 [0,07; 0,95]	0,024°°		
Superinfektion	21 (3,9 %)	6 (2,2 %)	15 (5,5 %)	0,39 [0,15; 1,03]	0,045°		
TVT	8 (1,5 %)	3 (1,1 %)	5 (1,8 %)	0,60 [0,14; 2,55]	0,725°°		
Subgruppenanalyse für symptomatische LZ und Clips während PLND							
Symptomatische LZ in Interventionsgruppe ^{°°}				Symptomatische LZ in Kontrollgruppe ^{°°°}			
Clips n = 188	Keine Clips n = 78	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert	Clips n = 185	Keine Clips n = 84	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert
6 (3,2 %)	4 (5,1 %)	0,61 [0,17; 2,22]	0,462°	16 (8,7 %)	8 (9,5 %)	0,90 [0,37; 2,19]	0,817°
Asymptomatische LZ bei Entlassung							
Ja, uni- o. bilateral	66 (12,1 %)	20 (7,4 %)	46 (16,8 %)	0,40 [0,23; 0,69]	0,001°		
Ja, unilateral	56 (10,3 %)	17 (6,3 %)	39 (14,2 %)	0,40 [0,22; 0,74]	0,002°		
Ja, bilateral	10 (1,8 %)	3 (1,1 %)	7 (2,6 %)	0,39 [0,10; 1,53]	0,158°		
Asymptomatische LZ innerhalb 6-Monate FU							
Ja	101 (18,9 %)	27 (10,3 %)	74 (27,2 %)	0,31 [0,19; 0,50]	< 0,001°		
Nein	432 (81,1 %)	234 (89,7 %)	198 (72,8 %)				
Fehlend	11	9	2				
Lymphödem innerhalb 6-Monate FU							
Ja	83 (16,0 %)	36 (14,0 %)	47 (17,9 %)	0,74 [0,46; 1,19]	0,214°		
Nein	437 (84,0 %)	222 (86,0 %)	215 (82,1 %)				
Fehlend	24	12	12				
Erysipel innerhalb 6-Monate FU							
Ja	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	0,50 [0,05; 5,69]	0,565°°		
Nein	540 (99,4 %)	269 (99,6 %)	271 (99,3 %)				
Fehlend	1	0	1				

*Adjustierter p-Wert nach der Interimsanalyse, °Chi²-Test, °°exakter Fisher-Test, °°Daten von 4 Patienten fehlen, °°°Daten von 8 Patienten fehlen, ITT: Intention-to-treat-Analyse, LZ: Lymphozele, FU: Follow-up, PLND: Pelvine Lymphknotendissektion, TVT: Tiefe Venenthrombose

Tabelle 15: Symptomatische LZ (Per-protocol- und As-treated-Analyse)

PP	Gesamt-kohorte	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert
	n = 516	n = 246	n = 270		
Symptomatische LZ mit Intervention innerhalb 6-Monate FU*					
Ja, uni- o. bilateral	34 (6,6 %)	9 (3,7 %)	25 (9,3 %)	0,37 [0,17; 0,81]	0,009°
Ja, unilateral	21 (4,1 %)	7 (2,9 %)	14 (5,2 %)	0,54 [0,21; 1,35]	0,174°
Ja, bilateral	13 (2,5 %)	2 (0,8 %)	11 (4,1 %)	0,19 [0,04; 0,88]	0,016°°
AT	Gesamt-kohorte	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert
	n = 544	n = 250	n = 294		
Symptomatische LZ mit Intervention innerhalb 6-Monate FU*					
Ja, uni- o. bilateral	35 (6,4 %)	9 (3,6 %)	26 (8,8 %)	0,38 [0,18; 0,84]	0,011°
Ja, unilateral	21 (3,9 %)	7 (2,8 %)	14 (4,8 %)	0,58 [0,23; 1,45]	0,231°
Ja, bilateral	14 (2,5 %)	2 (0,8 %)	12 (4,1 %)	0,19 [0,04; 0,86]	0,013°°

*Aufgrund fortgeschrittener Operationszeit und anatomischer Bedingungen erhielt ein Patient in der Interventionsgruppe kein PF; dieser entwickelte eine symptomatische LZ, weshalb die Per-protocol-Analyse 34 Patienten umfasst, °Chi²-Test, °°Fishers exakter Test, AT: As-treated-Analyse, FU: Follow-up, LZ: Lymphozele, PP: Per-protocol-Analyse

Therapie der symptomatischen LZ

In der Intention-to-treat-Analyse waren in der Interventionsgruppe weniger LZ-Drainagen (3,7 % vs. 9,1 %; p = 0,009) (Clavien-Dindo IIIa) und ein geringerer Antibiotikaeinsatz (2,2 % vs. 5,5 %; p = 0,045) (Clavien-Dindo II) notwendig. In der Intention-to-treat-Analyse unterschied sich die Rate der Marsupialisation (Clavien-Dindo IIIb) nicht signifikant. In der As-treated-Analyse hingegen reduzierte der PF in der Interventionsgruppe die Rate der Marsupialisation von 1,7 % auf 0,0 % (p = 0,013), da ein Patient entgegen der Randomisierung keinen PF erhielt: Als Grund für die Nichtdurchführung des PF wurden anatomische Gründe und fortgeschrittene Operationszeit angegeben. Ex domo wurden symptomatische LZ ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sklerosiert (0,4 % vs. 0,7 %; p = 0,567). Tabelle 16 umfasst detaillierte Informationen zur Therapie symptomatischer LZ.

Tabelle 16: Therapie der symptomatischen LZ

ITT	Gesamt-kohorte	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274		
Therapie der symptomatischen LZ (n = 35) innerhalb 6-Monate FU					
Drainagen*	35 (6,4 %)	10 (3,7 %)	25 (9,1 %)	0,40 [0,18; 0,81]	0,009°
Marsupialisation	5 (0,9 %)	1 (0,4 %)	4 (1,5 %)	0,25 [0,03; 2,26]	0,168°
Sklerosierung	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	0,51 [0,05; 5,61]	0,567°
Antibiotika	21 (3,9 %)	6 (2,2 %)	15 (5,5 %)	0,39 [0,15; 1,03]	0,045°
PP	Gesamt-kohorte	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert
	n = 516	n = 246	n = 270		
Therapie der symptomatischen LZ (n = 34) innerhalb 6-Monate FU					
Drainagen*	34 (6,6 %)	9 (3,7 %)	25 (9,3 %)	0,37 [0,17; 0,81]	0,009°
Marsupialisation	4 (0,8 %)	0 (0,0 %)	4 (1,5 %)	0,00 [;]	0,023°
Sklerosierung	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	0,55 [0,05; 6,07]	0,614°
Antibiotika	20 (3,9 %)	5 (2,0 %)	15 (5,6 %)	0,35 [0,13; 0,99]	0,034°
AT	Gesamt-kohorte	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Odds Ratio [95 % KI]	p-Wert
	n = 544	n = 250	n = 294		
Therapie der symptomatischen LZ (n = 35) innerhalb 6-Monate FU					
Drainagen*	35 (6,4 %)	9 (3,6 %)	26 (8,8 %)	0,38 [0,18; 0,84]	0,011°
Marsupialisation	5 (0,9 %)	0 (0,0 %)	5 (1,7 %)	0,00 [;]	0,013°
Sklerosierung	3 (0,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	0,59 [0,05; 6,50]	0,656°
Antibiotika	21 (3,9 %)	5 (2,0 %)	16 (5,4 %)	0,35 [0,13; 0,98]	0,032°

*uni- oder bilateral, °Chi²-Test, AT: As-treated-Analyse, FU: Follow-up, ITT: Intention-to-treat-Analyse, LZ: Lymphozele, PP: Per-protocol-Analyse

4.2.2 Perioperative Parameter

Operationszeit

Verglichen mit der Kontrollgruppe wies die Interventionsgruppe eine signifikant längere Operationszeit auf ($139,0 \pm 37,0$ vs. $127,9 \pm 37,3$ Minuten; $p < 0,001$) (Tabelle 11).

Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust ($288,3 \pm 215,5$ vs. $281,8 \pm 199,3$ ml; $p = 0,713$) unterschied sich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht signifikant (Tabelle 11).

Krankenhausverweildauer

Die Hospitalisierungsdauer ($7,7 \pm 5,0$ vs. $7,4 \pm 1,7$ Tage; $p = 0,340$) unterschied sich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht signifikant (Tabelle 11).

Intraoperative Komplikationen

Zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich die intraoperativen Komplikationen ($p = 0,803$) nicht signifikant. Tabelle 17 listet die intraoperativen Komplikationen auf.

Tabelle 17: Intraoperative Komplikationen

ITT	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274	
Intraoperative Komplikationen	23 (4,2 %)	12 (4,4 %)	11 (4,0 %)	0,803°
- Deserosierung	9	5	4	
- Darmperforation	1	0	1	
- Blaseneröffnung	2	2	0	
- Blutung	2	1	1	
- Adhäsionen	2	1	1	
- TAA, CO ₂ -Retention	3	3	0	
- Sonstige	4	0	4	

°Chi²-Test, ITT: Intention-to-treat-Analyse, TAA: Tachyarrhythmia absoluta

Postoperative Komplikationen

Wie aus Tabelle 18 hervorgeht, sanken sowohl die Zahl der Patienten mit Komplikationen (101 vs. 152; $p < 0,001$) als auch die Gesamtsumme der Komplikationen (146 vs. 241; $p < 0,001$) in der Interventionsgruppe innerhalb der sechsmonatigen Nachbeobachtung signifikant. Im Einzelnen traten in der Interventionsgruppe seltener Minor Komplikationen (Clavien-Dindo $\leq$ II) (32,6 % vs. 46,0 %; $p = 0,001$) sowie Major Komplikationen (Clavien-Dindo $\geq$ III) (4,8 % vs. 9,5 %; $p = 0,003$) auf. Ein Patient hatte in der Interventionsgruppe im Zusammenhang mit einer LZ eine nach Clavien-Dindo IVa als höchste Komplikation entwickelt, wohingegen in der Kontrollgruppe im Zusammenhang mit einer LZ vier Patienten eine nach Clavien-Dindo IIIb als höchste Komplikation aufwiesen. Auch die kumulative Komplikationslast ($5,3 \pm 9,0$ vs. $8,1 \pm 9,8$; $p < 0,001$), erfasst durch den Comprehensive Complication Index (CCI), war in der Kontrollgruppe signifikant höher.

Tabelle 18: Postoperative Komplikationen

ITT*	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
	n = 544	n = 270	n = 274	
Patienten mit Komplikationen	253 (46,5 %)	101 (37,4 %)	152 (55,5 %)	< 0,001°
Gesamtsumme Komplikationen	387	146	241	< 0,001°°°
Patienten mit LZ + assoziierten Folgen als einzige Komplikation	108 (19,9 %)	36 (13,3 %)	72 (26,3 %)	< 0,001°
Gesamtsumme Komplikationen ohne LZ + assoziierten Folgen	183	80	103	0,088°°°
Höchste Clavien-Dindo Klassifikation (6-Monate FU) inklusive LZ				
Keine Komplikationen	291 (53,5 %)	169 (62,6 %)	122 (44,5 %)	< 0,001°°
CDC I	193 (35,5 %)	77 (28,6 %)	116 (42,3 %)	
CDC II	21 (3,8 %)	11 (4,1 %)	10 (3,7 %)	
CDC IIIa	32 (5,9 %)	11 (4,1 %)	21 (7,7 %)	
CDC IIIb	6 (1,1 %)	1 (0,3 %)	5 (1,8 %)	
CDC IVa	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	
Komplikationen (6-Monate FU) inklusive LZ				
Keine Komplikationen	291 (53,5 %)	169 (62,6 %)	122 (44,5 %)	< 0,001°°
Minor Komplikationen (CDC ≤ II)	214 (39,3 %)	88 (32,6 %)	126 (46,0 %)	
Major Komplikationen (CDC ≥ III)	39 (7,2 %)	13 (4,8 %)	26 (9,5 %)	
Comprehensive Complication Index (6-Monate FU) inklusive LZ				
Mittelwert CCI ± SD	6,7 ± 9,5	5,3 ± 9,0	8,1 ± 9,8	< 0,001°°°
Median CCI (IQR)	0 (0-8,7)	0 (0-8,7)	8,7 (0-12)	
Höchste Clavien-Dindo Klassifikation (6-Monate FU) exklusive LZ sowie assoziierten Folgen				
Keine Komplikationen	395 (72,6 %)	205 (75,9 %)	190 (69,3 %)	0,182°°
CDC I	119 (21,9 %)	49 (18,2 %)	70 (25,6 %)	
CDC II	23 (4,2 %)	11 (4,1 %)	12 (4,4 %)	
CDC IIIa	5 (0,9 %)	4 (1,5 %)	1 (0,3 %)	
CDC IIIb	2 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	
Komplikationen (6-Monate FU) exklusive LZ sowie assoziierten Folgen				
Keine Komplikationen	395 (72,6 %)	205 (75,9 %)	190 (69,3 %)	0,071°°
Minor Komplikationen (CDC ≤ II)	142 (26,1 %)	60 (22,2 %)	82 (29,9 %)	
Major Komplikationen (CDC ≥ III)	7 (1,3 %)	5 (1,9 %)	2 (0,7 %)	
Comprehensive Complication Index (6-Monate FU) exklusive LZ sowie assoziierten Folgen				
Mittelwert CCI ± SD	3,4 ± 6,6	3,1 ± 6,6	3,6 ± 6,6	0,125°°°
Median CCI (IQR)	0 (0-8,7)	0 (0-0)	0 (0-8,7)	

°Chi²-Test, °°ANOVA, °°°Wilcoxon Rangsummen Test, *Exitus letalis eines Patienten nach Trachealkanülenverlegung in der Interventionsgruppe im Rahmen eines ARDS nach Aspiration während einer Trokarhernienrevision. Dieser Patient wurde bei nicht durchführbarem Follow-Up von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. CCI: Comprehensive Complication Index, CDC: Clavien-Dindo Classification, FU: Follow-up, ITT: Intention-to-treat-Analyse, LZ: Lymphozele

4.2.3 Lebensqualität: EORTC QLQ-C30

Die Merkmale körperliche Funktion und Dyspnoe waren präoperativ statistisch signifikant ungleich verteilt (Abbildung 8, Abbildung 16). Postoperativ unterschieden sich die Werte der Lebensqualität zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (unabhängig der Intention-to-treat-, Per-protocol-, oder As-treat-Analyse) auf keiner Skala signifikant (Tabelle 19). Wurde die intraindividuelle Änderung der Lebensqualität (von präoperativ nach postoperativ) berechnet, so unterschied sich die soziale Funktion zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe als einzige Skala signifikant (-3,14 vs. -9,42; $p = 0,029$) (Tabelle 20). Abbildung 10 bis einschließlich Abbildung 35 befinden sich im Anhang.

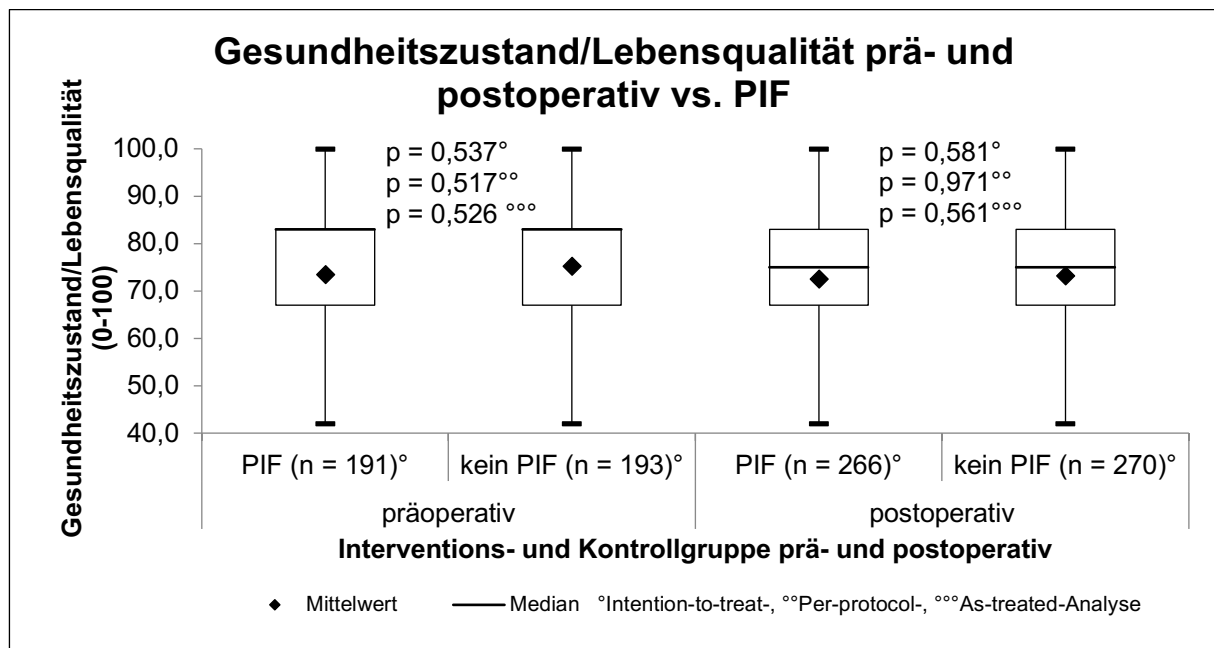


Abbildung 6: EORTC QLQ-C30 - Gesundheitszustand und Lebensqualität

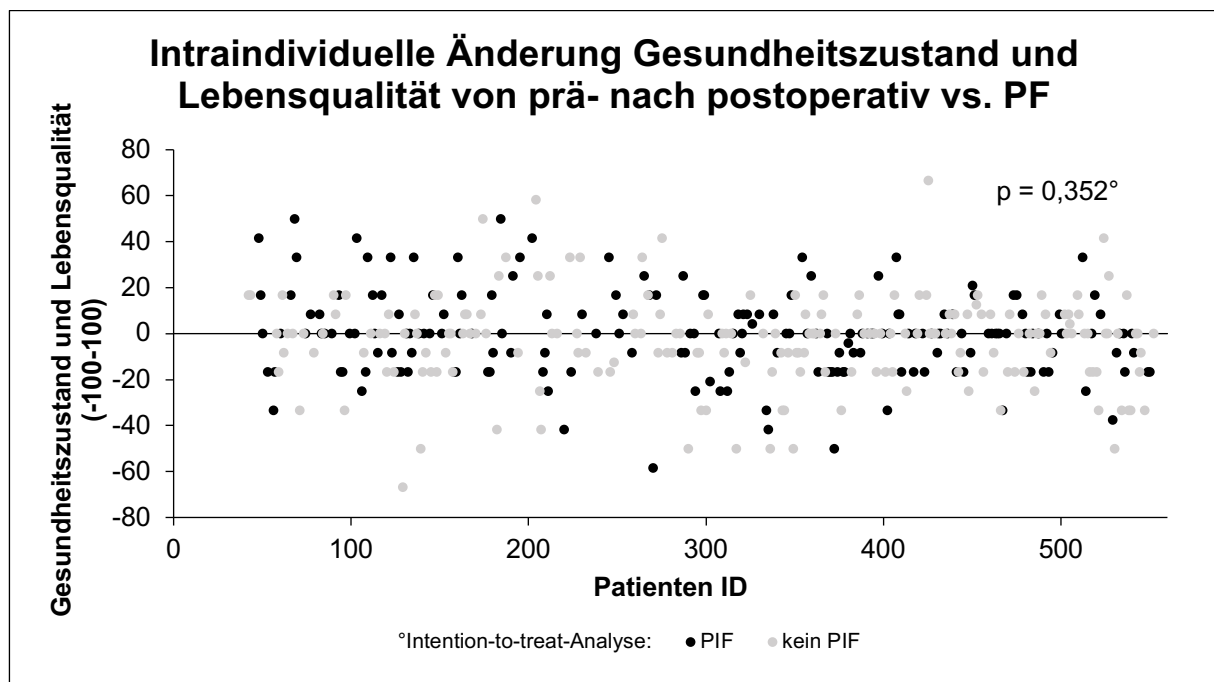


Abbildung 7: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Gesundheitszustand und Lebensqualität

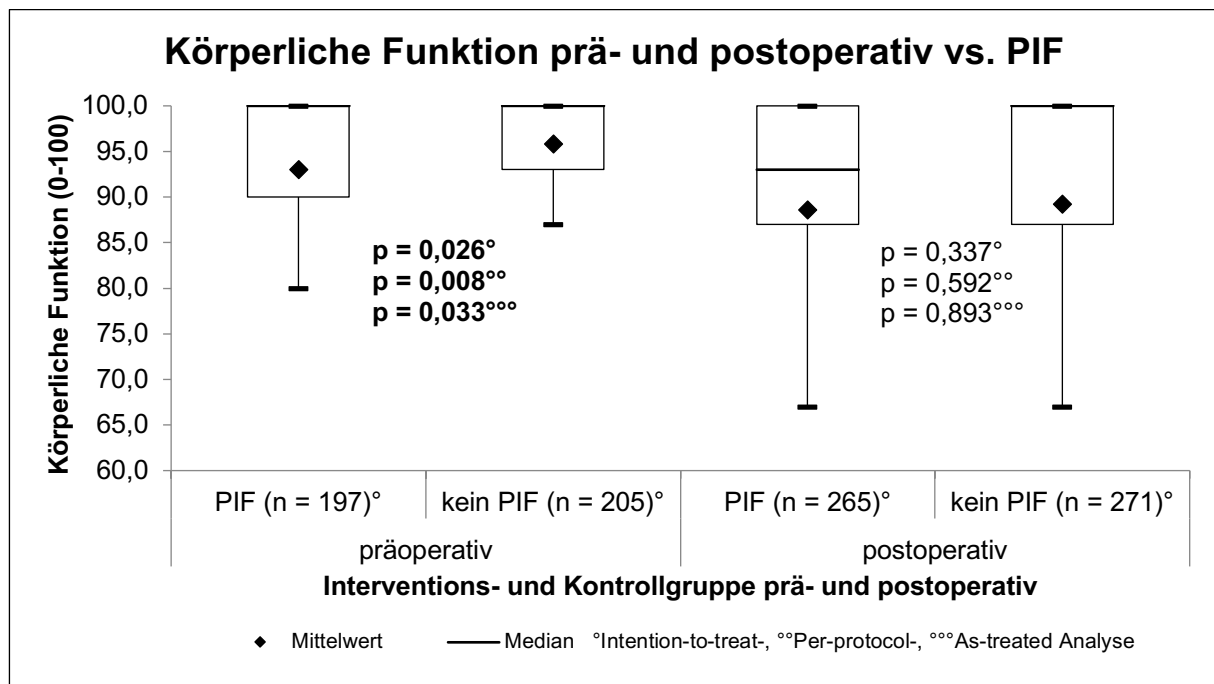


Abbildung 8: EORTC QLQ-C30 - Körperliche Funktion (Funktions-Skala)

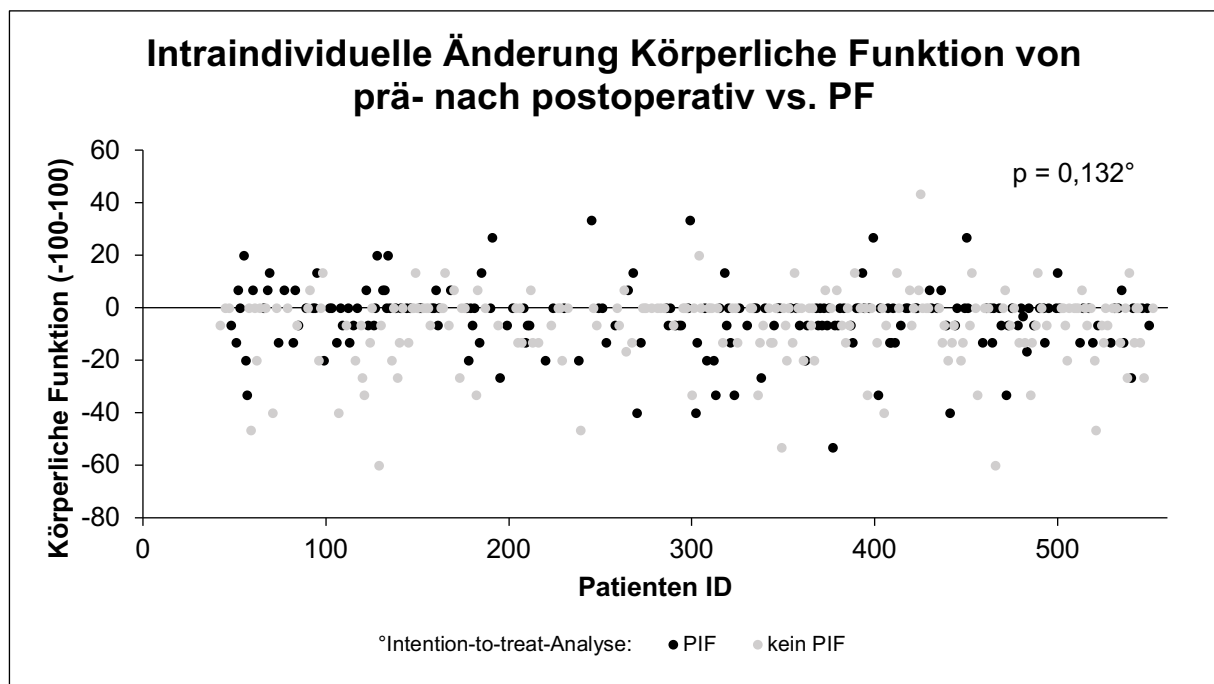


Abbildung 9: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Körperliche Funktion

Tabelle 19: EORTC QLQ-C30 Skalen prä- und postoperativ nach der Intention-to-treat-Analyse (Mittelwerte und 95 % KI, Wilcoxon-Rangsummen Test)

QLQ-C30	Interventionsgruppe		p-Wert	Kontrollgruppe		p-Wert
	präoperativ*	postoperativ**		präoperativ°	postoperativ°°	
QL	73,54 [70,80; 76,27]	72,49 [70,30; 74,69]	0,537	75,19 [72,73; 76,27]	73,23 [70,98; 75,47]	0,581
PF	93,06 [91,52; 94,60]	88,63 [86,66; 90,59]	0,026	95,85 [94,56; 97,15]	89,21 [87,28; 91,14]	0,337
RF	92,01 [89,41; 94,61]	79,87 [76,85; 82,90]	0,827	93,01 [90,75; 95,27]	79,83 [76,79; 82,87]	0,824
EF	74,81 [71,51; 78,12]	78,23 [75,60; 80,85]	0,664	74,13 [70,93; 77,33]	78,15 [75,24; 81,06]	0,566
CF	89,59 [87,36; 91,83]	86,40 [84,10; 88,70]	0,728	88,69 [86,22; 91,17]	85,59 [83,04; 88,14]	0,908
SF	84,46 [81,04; 87,89]	80,64 [78,00; 83,28]	0,378	84,83 [81,99; 87,67]	77,78 [74,67; 80,88]	0,467
FA	16,81 [14,10; 19,51]	22,91 [20,28; 25,55]	0,173	13,70 [11,41; 15,98]	21,81 [19,04; 24,59]	0,298
NV	1,62 [0,68; 2,55]	2,26 [1,23; 3,30]	0,229	1,22 [0,26; 2,18]	1,57 [0,74; 2,40]	0,231
PA	14,10 [10,76; 17,43]	13,06 [10,36; 15,77]	0,602	12,86 [9,89; 15,84]	11,56 [9,18; 13,94]	0,506
DY	10,20 [7,79; 12,62]	15,28 [12,30; 18,27]	0,025	7,60 [5,15; 10,05]	13,16 [10,34; 15,98]	0,259
SL	21,79 [17,81; 25,78]	25,91 [21,43; 30,39]	0,595	23,17 [19,24; 27,10]	22,57 [19,05; 26,09]	0,400
AP	4,42 [2,33; 6,51]	3,91 [2,39; 5,44]	0,452	4,88 [2,96; 6,80]	4,06 [2,62; 5,49]	0,757
CO	7,78 [3,31; 8,26]	12,77 [9,69; 15,84]	0,888	6,10 [3,60; 8,60]	10,10 [7,45; 12,75]	0,293
DI	7,81 [5,63; 10,00]	7,71 [5,64; 9,78]	0,904	8,08 [5,71; 10,45]	9,20 [6,94; 11,45]	0,337
FI	3,65 [1,57; 5,73]	6,29 [4,26; 8,31]	0,261	4,27 [2,31; 6,24]	9,04 [6,36; 11,79]	0,367

*68 EORTC fehlen, **4 EORTC fehlen, °68 EORTC fehlen, °°3 EORTC fehlen, AP: Appetitverlust, CF: Kognitive Funktion, CO: Obstipation, DI: Diarrhö, DY: Dyspnoe, EF: Emotionale Funktion, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FA: Fatigue, FI: Finanzielle Schwierigkeiten, ITT: Intention-to-treat-Analyse, KI: Konfidenzintervall, NV: Übelkeit und Erbrechen, PA: Schmerzen, PF: Körperliche Funktion, QL: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, QLQ: Quality of Life Questionnaire, RF: Rollenfunktion, SF: Soziale Funktion, SL: Insomnie

Anmerkungen: Deskriptive Statistik des EORTC QLQ-C30 in der Interventions- und Kontrollgruppe. Die Werte der Lebensqualität reichen von 0 bis 100. Ein hoher Wert auf der Funktionsskala spiegelt ein hohes Funktionsniveau, ein hoher Wert bei Gesundheit und Lebensqualität ein hohes Maß solcher wider, wohingegen ein hoher Wert auf der Symptomskala mit hoher Symptomausprägung korreliert.

Tabelle 20: Intraindividuelle Änderung der prä- und postoperativen EORTC QLQ-C30 Skalen nach der Intention-to-treat-Analyse (Mittelwerte und 95 % KI, Wilcoxon-Rangsummen Test)

QLQ-C30	Gesamtkohorte	Interventionsgruppe	n	Kontrollgruppe	n	p-Wert
QL	-1,85 [-3,76; 0,06]	-0,50 [-3,08; 2,07]	190	-3,18 [-6,01; -0,36]	191	0,352°
PF	-5,21 [-6,51; -3,92]	-3,78 [-5,49; -2,06]	196	-6,60 [-8,53; -4,67]	203	0,132°
RF	-13,69 [-16,24; -11,15]	-12,05 [-15,65; -8,4]	195	-15,27 [-18,90; -11,64]	203	0,344°
EF	3,11 [0,95; 5,28]	4,14 [1,16; 7,11]	192	2,09 [-1,07; 5,26]	193	0,744°
CF	-3,59 [-5,49; -1,70]	-2,65 [-5,26; -0,04]	192	-4,53 [-7,30; -1,76]	193	0,838°
SF	-6,29 [-8,83; -3,75]	-3,14 [-6,59; 0,30]	191	-9,42 [-13,13; -5,71]	192	0,029°
FA	6,96 [5,10; 8,82]	5,78 [3,22; 8,34]	197	8,11 [5,41; 10,81]	202	0,430°
NV	0,65 [-0,27; 1,57]	0,43 [-0,85; 1,70]	195	0,86 [-0,47; 2,20]	203	0,215°
PA	-1,46 [-3,73; 0,80]	-1,54 [-4,75; 1,67]	200	-1,39 [-4,60; 1,82]	204	0,913°
DY	5,04 [2,82; 7,25]	4,53 [1,69; 7,37]	195	5,53 [2,13; 8,93]	202	0,732°
SL	2,14 [-1,09; 5,37]	4,38 [-0,61; 9,37]	194	0,00 [-4,16; 4,16]	203	0,431°
AP	-0,59 [-2,07; 0,90]	-0,68 [-2,82; 1,45]	195	-0,49 [-2,57; 1,58]	203	0,805°
CO	5,92 [3,77; 8,07]	6,29 [3,77; 10,07]	195	4,95 [2,00; 7,91]	202	0,552°
DI	1,09 [-1,07; 3,24]	0,26 [-2,50; 3,03]	191	1,90 [-1,43; 5,23]	193	0,323°
FI	4,23 [2,32; 6,15]	2,63 [0,28; 4,98]	190	5,82 [2,80; 8,84]	192	0,175°

°Intention-to-treat-, Per-protocol-, As-treated-Analyse: $p \geq 0,05$, °°Intention-to-treat-Analyse: $p = 0,029$, °°Per-protocol-Analyse: $p = 0,013$, °°As-treated-Analyse: $p = 0,008$, AP: Appetitverlust, CF: Kognitive Funktion, CO: Obstipation, DI: Diarrhö, DY: Dyspnoe, EF: Emotionale Funktion, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FA: Fatigue, FI: Finanzielle Schwierigkeiten, ITT: Intention-to-treat-Analyse, KI: Konfidenzintervall, NV: Übelkeit und Erbrechen, PA: Schmerzen, PF: Körperliche Funktion, QL: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, QLQ: Quality of Life Questionnaire, RF: Rollenfunktion, SF: Soziale Funktion, SL: Insomnie

Anmerkungen: Deskriptive Statistik des EORTC QLQ-C30 in der Interventions- und Kontrollgruppe. Die Werte der Lebensqualität reichen von 0 bis 100. Ein hoher Wert auf der Funktionsskala spiegelt ein hohes Funktionsniveau, ein hoher Wert bei Gesundheit und Lebensqualität ein hohes Maß solcher wider, wohingegen ein hoher Wert auf der Symptomskala mit hoher Symptomausprägung korreliert.

5 DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die PELYCAN Studie ist eine prospektive, adaptive, randomisierte, doppelt verblindete, stratifizierte und monozentrische Überlegenheitsstudie der Phase III mit 552 eingeschlossenen Patienten, welche die Effekte eines PF im Rahmen der RARP mit PLND auf die Reduktion symptomatischer LZ untersuchte. Als symptomatisch wurden alle LZ definiert, welche eine Indikation zur perkutanen Drainage aufwiesen. Hierbei war egal, ob eine regionale (= obturatorische) oder extendierte iliakale PLND

erfolgte. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenz asymptomatischer LZ, perioperativen Parameter, perioperativen Komplikationen und Lebensqualität.

Obgleich es bisher keine Evidenz dafür gibt, dass die PLND onkologische Ergebnisse (inklusive Gesamtüberleben) nicht verbessert, liefert sie wichtige Informationen für das Staging und die Prognose, weshalb die European Association of Urology eine extendierte PLND für das Prostatakarzinom mit mittlerem, auf dem Risiko einer Lymphknoteninvasion basierend, und hohem Risiko empfiehlt (EAU, 2022; Mottet et al., 2021). Für die Reduktion von LZ – die häufigste mit der PLND im Zusammenhang stehende postoperative Komplikation nach RP (Cacciamani et al., 2021) – existieren kontrovers diskutierte Strategien, welche in zwei Mechanismen mit je zwei Techniken gegliedert werden können.

Der erste intraoperative Mechanismus zielt auf eine Reduktion der Lymphorrhoe, indem die Lymphgefäße entweder mechanisch oder thermisch versiegelt oder lymphostatische Substanzen, welche die Gerinnungsfaktoren in der Lymphflüssigkeit aktivieren, appliziert werden. In prospektiven Daten sind Clips bipolarer Koagulation im Rahmen der PLND weder in der Reduktion symptomatischer noch asymptomatischer LZ überlegen (Abaza et al., 2021; Grande et al., 2017). Auch senkt ein Instrument zur Gefäßversiegelung (EnSeal®, Ethicon Inc., Cincinnati, USA) die Inzidenz asymptomatischer LZ nicht (Yasumizu et al., 2013). Weder hämostatische Matrix (FloSeal®, Baxter, Deerfield, IL, USA) (Waldert et al., 2011) noch Kollagenvlies mit humanem Thrombin und Fibrinogen (TachoSil®, Takeda, Osaka, Japan) (Buelens et al., 2018) noch Polysaccharide (ARISTA™ AH Puder, Davol, Warwick, RI, USA) (Gilbert et al., 2016) noch Fibrinkleber (Garayev et al., 2019) vermögen, die Rate symptomatischer LZ nach RARP + PLND zu reduzieren.

Der zweite vielversprechendere intraoperative Mechanismus, eine neue anatomische Situation zu erschaffen, rekonfiguriert das Peritoneum, sodass die Lymphflüssigkeit nach intraabdominal abfließen und je nach Technik zusätzlich lokal absorbiert werden kann.

In der Interventionsgruppe der PELYCAN Studie wurde das Peritoneum bilateral rekonfiguriert, indem das ventrale Peritoneum seitlich eingeschnitten und lateral der Harnblase am Beckenboden fixiert wurde, sodass statt perivesikalem Fettgewebe Peritoneum die Region der PLND bedeckte, wodurch die Lymphflüssigkeit entlang des

PF in das Abdomen drainierte sowie vom Peritoneum resorbiert und lokal absorbiert wurde (Neuberger et al., 2021).

Die Interventionsgruppe mit PF zeigte während der sechsmonatigen Nachbeobachtung eine signifikante Reduktion sowohl symptomatischer (3,7 % vs. 9,1 %) als auch asymptomatischer LZ (7,4 % vs. 16,8 % am Entlasstag sowie 10,3 % vs. 27,2 % während des Follow-ups).

5.2 Material und Methoden

5.2.1 Studienprotokoll

Die Alleinstellungsmerkmale der PELYCAN Studie sind der Einschluss von Patienten mit sowohl regionaler als auch extendierter PLND, die verglichen mit den bisherigen RCT größte Studienpopulation von 552 Patienten sowie die Stratifikation der Studienteilnehmer nach Risikofaktoren, eine LZ auszubilden, und Operateuren. Kontrastierend untersuchten die anderen RCT ausnahmslos Patienten mit extendierter PLND. Außerdem geben die teilweise deutlich kleineren Populationen der anderen RCT bei ähnlichen Inzidenzen symptomatischer LZ Anlass zur Frage bzgl. der jeweiligen statistischen Power.

Zudem stratifizierte keine der RCT die Patienten nach Diabetes mellitus oder Antikoagulation, welche als Risikofaktoren, LZ auszubilden, diskutiert werden (Isiktas Sayilar et al., 2019; Mahjoub et al., 2021). Die limitierte Anzahl von vier erfahrenen high-volume Operateuren und ihre Stratifikation bei zugleich großer Population (552 Patienten) und hoher standardisierter perioperativer Versorgung begrenzten den Performance Bias der PELYCAN Studie, wodurch die interne und externe Validität steigt (Paradis, 2008). In der PELYCAN, ProLy und PLUS Studie ist die Verblindung der Operateure bis zur Fertigstellung der vesicourethralen Anastomose, wodurch der Performance Bias reduziert wurde, als Qualitätsmerkmal zu nennen. Mit Ausnahme der PLUS Studie waren Patienten und Untersuchende bis zum Ende der Nachbeobachtung in dieser und anderen prospektiven Studien verblindet, sodass der Detection Bias im Assessment von LZ reduziert wurde. Während die PELYCAN, PerFix und PLUS Studie monozentrisch durchgeführt wurden, imponiert der multizentrische Charakter der ProLy und PIANOFORTE Studie. Das lokalisierte Prostatakarzinom mit der Indikation einer extendierten PLND ist ein unter den Studien homogenes Einschlusskriterium, wobei die PELYCAN Studie auch Patienten mit

regionaler PLND inkludiert. Indessen sind die Ausschlusskriterien heterogen: So wurden Patienten mit einer Koagulopathie in der ProLy und PerFix Studie und Patienten mit superextendierter PLND in der PLUS Studie ausgeschlossen. Größere pelvine Operationen sowie vorherige pelvine Strahlentherapie fungierten sowohl in der PELYCAN als auch PerFix und ProLy Studie als Ausschlusskriterien.

5.2.2 Intervention

Die genannten RCT gleichen der PELYCAN Studie in der transperitonealen Präparation, welche verglichen mit extraperitonealer RARP mit weniger symptomatischen LZ assoziiert ist, da die Lymphflüssigkeit aufgrund der transperitonealen Präparation möglicherweise zwischen Becken und Bauchhöhle kommuniziert (Davis et al., 2011; Ploussard et al., 2014). Die in der EAU-Leitlinie Prostatakarzinom genannte LZ-Rate von 0% im Rahmen der transperitonealen RARP mit PLND deckt sich jedoch nicht mit unseren Erfahrungen und den Daten unserer sowie der anderen RCT (Davis et al., 2011; EAU, 2023). Die Zahl dissezierter Lymphknoten – eine Metaanalyse bestätigt diesen Zusammenhang (Cacciamani et al., 2021) – ist mit einer höheren Inzidenz von LZ verknüpft: In den bisherigen RCT variierte die Zahl dissezierter Lymphknoten zwischen 14 und 17 im Sinne einer extendierten PLND. Der Stellenwert regionaler PLND ist vor dem Hintergrund aktueller Literatur kritisch zu prüfen: Einerseits soll zur Bestimmung der pathologischen Lymphknotenkatgorie eine regionale PLND durchgeführt werden (AWMF, 2021), andererseits soll – je nach Leitlinie – keine PLND beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko und eine extendierte PLND bei mittlerem – je nach individuellem Risiko einer Lymphknoteninvasion – und hohem Risiko durchgeführt werden, um ein optimales Staging zu gewährleisten (EAU, 2022). Dennoch ist der zusätzliche Einschluss von Patienten mit regionaler PLND eine Stärke der PELYCAN Studie, da trotz der im Median 11 dissezierten Lymphknoten eine signifikante Reduktion symptomatischer und asymptomatischer LZ nachgewiesen werden konnte. Weder für die Verwendung von Clips (Grande et al., 2017) noch für die Einlage einer intraoperativen Drainage (Territo et al., 2023) gibt es Evidenz zur Reduktion der Inzidenz symptomatischer LZ. Deshalb durften Clips fakultativ und je nach Präferenz der Operateure in der PELYCAN jedoch nicht in der PerFix Studie verwendet werden. Außerdem wurden in der PELYCAN und PerFix Studie intraoperativ keine Drainagen eingelegt. Kontrastierend wurden Clips und intraoperative Drainagen in der ProLy, PLUS und

PIANOFORTE Studie verwendet. Von 552 eingeschlossenen und randomisierten Patienten erhielten in der Interventionsgruppe 251 Patienten einen PF und in der Kontrollgruppe 270 keinen PF. Von acht Patienten in der Interventionsgruppe fehlte das Follow-up, was die hohe Adhärenz der Patienten und das Engagement der Verantwortlichen dokumentiert. In der Interventionsgruppe verstarb ein Patient aufgrund einer Trachealkanülenverlegung im Rahmen eines komplikativen Verlaufs mit ARDS nach Aspiration im Zuge der Einleitung einer Revisionsoperation aufgrund einer Trokarhernie. Die Verkettung der Komplikationen, die in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit dem PF stand, hatte keinen Einfluss auf die Sicherheitsbewertung des PF. Therapeutische und prophylaktische Antikoagulation, welche mit LZ assoziiert ist (Mahjoub et al., 2021), wurde als interferierende Therapie stratifiziert, um einen kointerventionellen Bias auszuschließen. Diesen Ansatz verfolgte keine andere RCT.

5.2.3 Endpunkte und Datenerhebung

In der PELYCAN Studie fungierten symptomatische LZ mit der Notwendigkeit einer Drainage innerhalb einer postoperativ sechsmonatigen Nachbeobachtung als primärer Endpunkt. Aufgrund der Invasivität und somit Erinnerunglichkeit einer perkutanen Drainageeinlage erachteten wir diese als sehr harten Endpunkt mit hoher Sensitivität, Reliabilität und Validität, zumal die Angaben der meisten Patienten durch einen internen Operationsbericht verifiziert wurden. Symptomatische und asymptomatische LZ innerhalb von drei Monaten (ProLy), der sonographische Nachweis von LZ nach drei Monaten (PLUS), symptomatische LZ innerhalb von drei Monaten (PerFix), symptomatische LZ mit der Notwendigkeit einer Drainage im Rahmen des stationären Aufenthalts nach RARP und innerhalb von drei Monaten (PIANOFORTE) definieren die primären Endpunkte der anderen Studien. Demnach übertrifft der Zeitraum der Nachbeobachtung der PELYCAN Studie von sechs Monaten jenen der anderen RCT von drei Monaten, in welchem – dies gilt es zu bedenken – auch danach LZ entstehen können (Dodd et al., 1970). Asymptomatische LZ als Teil des primären Endpunkts (ProLy, PLUS) sind der klinischen Relevanz abträglich, da asymptomatische LZ keine Therapie erfordern. Ebenso wird die Hälfte der symptomatischen LZ in der PerFix Kontrollgruppe konservativ – ein nicht mit der Leitlinie vereinbares Verfahren (AWMF, 2021) – behandelt, wobei die Korrelation von bildmorphologischer LZ und Symptom koinzident sowie mit einem Detection Bias behaftet sein kann. Wird dieser Endpunkt im Sinne einer Drainage adjustiert, büßt diese Studie ihre Signifikanz ein.

Asymptomatische LZ fungieren in der PELYCAN Studie als sekundärer Endpunkt. Letzterer wird in der ProLy und PLUS Studie als primärer, hingegen in der PerFix und PIANOFORTE Studie als sekundärer Endpunkt unterschiedlich definiert und detektiert. Vorab muss betont werden, dass die klinische Relevanz asymptomatischer LZ zweifelhaft ist, da diese keine Drainage, womöglich aber den Wirkmechanismus der peritonealen Rekonfiguration abbilden. So stellen asymptomatische LZ möglicherweise eine Vorstufe symptomatischer LZ dar. Die PELYCAN Studie definiert asymptomatische LZ zum Zeitpunkt der Entlassung als sonographisch nachgewiesene Flüssigkeitskollektion in lymphozelentypischer Konfiguration in der Region der PLND und vom Patienten erinnerlichen Nachweis asymptomatischer LZ im Rahmen der sechsmonatigen Nachbeobachtung, wobei ein Urinom in der postoperativen Zystographie ausgeschlossen wurde. Im Zweifel wurden die Patienten und niedergelassenen Urologen und Urologinnen kontaktiert, um die asymptomatischen LZ zu validieren. Die anderen Studien evaluieren den Durchmesser (ProLy) und das Volumen der LZ (PIANOFORTE, PerFix, PLUS). Auch der Zeitpunkt, Zeitraum und die Modalität variieren: So wurde in der PerFix Studie eine CT nach sechs, in der ProLY Studie eine Sonographie am Entlasstag sowie nach ein und drei Monaten, in der PIANOFORTE Studie eine Sonographie am Entlasstag und nach drei Monaten und in der PLUS Studie eine Sonographie nach drei Monaten nach RARP durchgeführt, wodurch die Vergleichbarkeit der Inzidenzen asymptomatischer LZ erschwert ist. Die sonographische Detektion von LZ im Rahmen der Entlassung ist eine Standarduntersuchung jenseits der PELYCAN Studie. Ihr ist eine hohe Reliabilität ohne Detection Bias zu attestieren, zumal die Stationsärzte und -ärztinnen verblindet waren und Patienten mit anastomotischer Insuffizienz in der postoperativen Zystographie im Gegensatz zur PIANOFORTE Studie ausgeschlossen wurden. Die Abfrage asymptomatischer LZ sechs Monate postoperativ vom Patienten konnte aus mehreren Gründen erschwert und somit ungenau sein: Asymptomatische LZ wurden entweder nicht erinnert, phonetisch mit einem Lymphödem verwechselt oder nicht durch die niedergelassenen und nachbehandelnden Urologen und Urologinnen bestätigt. Die Verifikation der Angaben scheiterte teilweise an einer nicht konsistenten Dokumentation oder analogen Archivierung der Daten der niedergelassenen Urologen und Urologinnen ohne externen Zugriff. Aus strahlenhygienischen Gründen wurde bei asymptomatischen LZ von der Durchführung einer CT abgesehen. Es sei auf die

Potentiale einer automatisierten Datenübertragung aus den Krankenhausinformationssystemen in Datenbanken und die Chancen einer digitalen Patientenakte oder einer QR-Code basierten Anwendung, welche der Patient vorlegt, sodass die Befunde der Urologinnen oder Urologen der Forschung zur Verfügung stehen, verwiesen.

In der PELYCAN Studie wurden perioperative Parameter (Operationszeit, Blutverlust, Komplikationen, Krankenhausverweildauer) sowie die Lebensqualität als weitere sekundäre Endpunkte erfasst. Die Lebensqualität wurde präoperativ und sechs Monate postoperativ mittels validiertem EORTC QLQ-C30 erhoben, um die Änderung der Lebensqualität durch den PF zu quantifizieren. Indessen charakterisieren Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26) und Krankenhausverweildauer in der PLUS, symptomatische LZ, Therapie der LZ, Operationszeit und postoperative Komplikationen in der ProLy, Therapie der LZ, Komplikationen und Stressinkontinenz nach der Ingelman–Sundberg Skala in der PIANOFORTE sowie Komplikationen nach Clavien Dindo $\geq$ III in der PerFix Studie die sekundären Endpunkte und somit mögliche negativen Konsequenzen der LZ. Lediglich die PELYCAN und ProLy Studie analysieren zusätzlich die Komplikationen exklusive LZ. In der PLUS Studie wurde der EPIC-26 Fragebogen einmalig postoperativ ausgehändigt, wodurch präoperative Inhomogenitäten in der Lebensqualität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen wurden.

Die PELYCAN Studie generierte zudem als einzige prospektive Daten, welche den Zusammenhang zwischen den sekundären Endpunkten Lymphödem, Erysipel und TVT sowie LZ und PF untersuchen.

5.2.4 Allokation

Phasenweise zeigte sich ein Abfall der Rekrutierung, zumal im Rahmen der COVID-19-Pandemie teilweise elektive Operationen verschoben werden mussten. Um einem Selektionsbias vorzubeugen, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen des Screenings dokumentiert. Die Stratifikation und anschließende Blockrandomisierung (Blöcke mit variierender Länge) sicherten die homogene Verteilung der Risikofaktoren, eine LZ auszubilden, auf die Interventions- und Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe hat zum Beispiel nicht häufiger Patienten mit extendierter PLND, sodass keine Überinterpretation der Effektstärke des PF zu erwarten ist und ein Allokationsbias minimiert wird (Schulz et al., 1995). Die Verblindung der Operateure bis zur

Fertigstellung der vesicourethralen Anastomose minimierte den Performance Bias sowie die Verblindung der Patienten und Untersuchenden den Detection Bias.

5.2.5 Datenanalyse

Die Intention-to-treat-Analyse ermöglicht in Überlegenheitsstudien konservative Aussagen über die Wirksamkeit einer Intervention, zumal die Vorteile der Randomisierung erhalten bleiben (Tripepi et al., 2020), wohingegen die As-treated- und Per-protocol-Analysen mit einem Bias Risiko verknüpft sind (McCoy, 2017). Eine signifikante Reduktion symptomatischer und asymptomatischer LZ nach PF wurde in allen vorab definierten Analysen beobachtet.

In der PELYCAN und PLUS Studie erfolgte aufgrund der natürlichen Unsicherheiten in der Inzidenz der symptomatischen LZ und der Effektstärke des PF eine Neuberechnung des Stichprobenumfangs im Sinne eines adaptiven Designs.

5.2.6 Monitoring

Der Ethikantrag, die Patienteninformation sowie die widerrufbare Einwilligungserklärung schützten die Rechte und Autonomie der Patienten. Die Evaluation der Operationszeit, Blutverluste, intra- und postoperativen Komplikationen objektivierten das Sicherheitsprofil der vorgenommenen peritonealen Rekonfiguration.

5.2.7 Limitationen

Der monozentrische Charakter limitiert die externe Validität der PELYCAN Studie. Obwohl in der standardmäßig erfolgten, postoperativen Zystographie Urinom, Verletzung der Harnblase und Anastomoseninsuffizienz ausgeschlossen wurden, kann die Sonographie nicht zweifelsfrei zwischen asymptomatischer LZ, Serom und Urinom differenzieren. Bei nicht lymphozelentypischer Konfiguration und V.a. Urinom erfolgte in domo standardmäßig die Durchführung einer erneuten Zystographie. Zudem erfolgte neben mikrobiologischen Untersuchungen die standardmäßige Kreatininbestimmung aus jeder punktierten symptomatischen LZ. Die Evaluation asymptomatischer LZ im Rahmen des Follow-ups war teilweise mit oben genannten Schwierigkeiten bzw. Unsicherheiten in der Erhebung behaftet. Jedoch sind hiervon sowohl die Interventions- als auch Kontrollgruppe betroffen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

5.3.1 Patientengruppen

Die Patienten der Interventionsgruppe sind im Durchschnitt 1,3 Jahre signifikant älter als jene in der Kontrollgruppe (67,8 vs. 66,5 Jahre). Dabei steigt das Risiko nach RRP + PLND, eine symptomatische LZ zu entwickeln mit jedem zusätzlichen Lebensjahr um 5 % an, wobei der prädiktive Schwellenwert bei ≥ 65 Jahren liegt (Capitanio et al., 2011). Ebenso ist das Alter bei über 67-jährigen Patienten gemäß *Thomas et al.* nach RRP + PLND ein signifikanter Prädiktor für symptomatische LZ (OR 3,27) (Thomas et al., 2017). Infolgedessen erhöht der Altersunterschied, welcher eine Stärke der PELYCAN Studie ist, möglicherweise die Wirksamkeit des PF. Andere Publikationen beschreiben hingegen keinen Zusammenhang zwischen Alter und symptomatischen LZ nach RARP mit PLND (Goßler et al., 2021; Keskin et al., 2016; Thomas et al., 2019).

Weitere Patientencharakteristika wie BMI, Prostatavolumen, iPSA, präoperativer ISUP, Risikoklassifikation nach D'Amico, klinisches Tumorstadium, Diabetes mellitus und Antikoagulation unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Somit waren weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für symptomatische LZ wie BMI (Gloger et al., 2023; Goßler et al., 2021; Sforza et al., 2020), PSA (Magistro et al., 2021; Mahjoub et al., 2021), ISUP (Goßler et al., 2021), Diabetes mellitus (Keskin et al., 2016) oder orale Antikoagulation (Mahjoub et al., 2021) zwischen den Gruppen homogen verteilt.

Die signifikant längere Operationszeit in der Interventionsgruppe ($139,0 \pm 37,0$ vs. $127,9 \pm 37,3$ Minuten) skizziert einen Risikofaktor für symptomatische LZ (Goßler et al., 2021). Die Operationszeit der anderen RCT unterschied sich nicht signifikant, wobei interessanterweise in PerFix, PIANOFORTE und ProLy Studie trotz peritonealer Rekonfiguration kürzere Operationszeiten verzeichnet wurden. Weder in der PELYCAN Studie ($288,3 \pm 215,5$ vs. $281,8 \pm 199,3$ ml) noch in den anderen RCT unterschied sich der insgesamt geringe intraoperative Blutverlust zwischen den Gruppen signifikant.

Im Rahmen der PLND wurden Clips nicht signifikant häufiger in der Interventionsgruppe (70,7 % vs. 68,8 %) verwendet. Der Einsatz von Clips erfolgte mit Ausnahme der PerFix Studie in der PIANOFORTE, ProLy und PLUS Studie. Allerdings sind Clips bipolarer Koagulation nicht überlegen (Abaza et al., 2021; Basourakos et

al., 2021; Grande et al., 2017). In der Interventionsgruppe wurden zudem nicht signifikant häufiger extendierte PLND (28,5 % vs. 26,6 %) durchgeführt und konsekutiv nicht signifikant mehr Lymphknoten entfernt ($12,7 \pm 7,1$ vs. $12,6 \pm 6,7$). Die anderen RCT schlossen ausschließlich Patienten mit extendierter PLND ein, sodass die Zahl der dissezierten Lymphknoten in den RCT ohne signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zwischen 14 und 17 unduliert, wobei in einer Metaanalyse von *Cacciamani et al.* eine höhere Zahl dissezierter Lymphknoten mit einem gesteigerten Risiko für LZ assoziiert ist (Cacciamani et al., 2021). Die nodalpositiven Patienten verteilten sich homogen ohne signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (9,3 % vs. 9,5 %). Lymphknotenmetastasen stellen einen Risikofaktor für symptomatische LZ dar (Danuser et al., 2013; Orvieto et al., 2011). Die Lymphknotenmetastasen unterschieden sich zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen der ProLy, PIANOFORTE, PLUS sowie PerFix Studie jeweils nicht signifikant. In der PIANOFORTE, ProLy und PLUS Studie wurden intraoperativ Drainagen eingelegt. Dabei unterscheiden sich symptomatische LZ, leicht- und hochgradige Komplikationen nicht in Abhängigkeit einer intraoperativen Drainageeinlage signifikant (Kowalewski et al., 2020; Zhong et al., 2020). Deshalb erhielten die Patienten der PELYCAN und PerFix Studie keine intraoperative Drainageeinlage.

Ein Gleason Score ≥ 8 (Magistro et al., 2021) und ISUP-Grad ≥ 3 (Goßler et al., 2021) sowie extrakapsuläres Wachstum des Prostatakarzinoms (Lee et al., 2013; Orvieto et al., 2011) stellen Prädiktoren für (symptomatische) LZ dar. Sowohl das pathologische Tumorstadium als auch der ISUP-Grad unterschieden sich weder in der PELYCAN Studie noch in den anderen RCT in Abhängigkeit der peritonealen Rekonfiguration signifikant.

5.3.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

LZ und mit dem Lymphsystem assoziierte Komplikationen

Symptomatische LZ

Die Interventionsgruppe der PELYCAN Studie mit PF zeigte in der Intention-to-treat-Analyse eine signifikante Reduktion symptomatischer LZ von 9,1 % in der Kontrollgruppe auf 3,7 % (Relative Reduktion um 59,3 %) im Rahmen einer sechsmonatigen Nachbeobachtung (OR 0,38). Die ProLy (3,3 % vs. 8,1 %) und PerFix

(2,4 % vs. 11,5 %) Studie, nicht aber die PLUS und PIANOFORTE Studie, weisen eine signifikante Reduktion symptomatischer LZ prospektiv nach, wobei ausschließlich die ProLy Studie (1,3 % vs. 6,8 %) die adjustierte Inzidenz symptomatischer LZ, welche eine Intervention im Sinne einer Drainage erfordern, signifikant senkt (Relative Reduktion um 80,9 %) (Bründl et al., 2020; Deutsch et al., 2022; Gloger et al., 2022; Wagner et al., 2022). Eine Metaanalyse der ProLy, PLUS, PerFix und PIANOFORTE Studie bestätigt die signifikante Reduktion symptomatischer LZ aufgrund peritonealer Rekonfiguration (PF und Medialisierung des Peritoneums) von 7,8 % auf 3,6 % (OR 0,46) (May et al., 2023). Zudem weist die PELYCAN Studie in der Intention-to-treat-Analyse eine Reduktion superinfizierter symptomatischer LZ (2,2 % vs. 5,5 %) und in der As-treated-Analyse ausschließlich Patienten in der Kontrollgruppe (1,7 % vs. 0,0 %), welche einer operativen Revision oder LZ-Fensterung (Clavien-Dindo IIIb) bedürfen, signifikant nach. Retrospektive Daten zeigen eine signifikante Reduktion symptomatischer LZ von 11,6 % auf 0 % (Lebeis et al., 2015), 6 % auf 0 % (Lee et al., 2020) und 4,7 % auf 1 % (Stolzenburg et al., 2018), 10,3 % auf 2,7 % (Harland et al., 2023), wobei lediglich Daten für die signifikante, adjustierte Inzidenzreduktion symptomatischer LZ mit der Notwendigkeit einer Drainage oder Marsupialisation von 11,6 % auf 0 % (Lebeis et al., 2015), 4,7 % auf 1 % (Stolzenburg et al., 2018) und 10,3 % auf 2,7 % (Harland et al., 2023) vorliegen.

Die Inzidenz symptomatischer LZ von 9,1 % in der PELYCAN Kontrollgruppe deckt sich mit den reliablen prospektiven Daten der anderen Kontrollgruppen: 9,7 % (Bründl et al., 2020), 8,1 % (Gloger et al., 2022) und 11,5 % (Student et al., 2023). Werden die symptomatischen LZ hinsichtlich ihrer Notwendigkeit einer Drainage oder Marsupialisation adjustiert, so streuen die Inzidenzen der Kontrollgruppen: 9,7 % (Bründl et al., 2020), 6,8 % (Gloger et al., 2022) und 5,7 % (Student et al., 2023). Beachtenswert ist die niedrige (adjustierte) Inzidenz symptomatischer LZ in der PLUS Studie von 0,9 % in der Kontrollgruppe (Wagner et al., 2022).

Asymptomatische LZ

In der Interventionsgruppe der PELYCAN Studie reduzierte der PF signifikant die Inzidenz asymptomatischer LZ von 16,8 % in der Kontrollgruppe auf 7,4 % am Entlasstag und von 27,2 % in der Kontrollgruppe auf 10,3 % im Rahmen einer sechsmonatigen Nachbeobachtung. Weder die PIANOFORTE noch PerFix Studie

zeigen im Gegensatz zur ProLy (22 % vs. 33 %) und PLUS (3,6 % vs. 14,2 %) Studie prospektiv eine signifikante Verminderung asymptomatischer LZ (Bründl et al., 2020; Deutsch et al., 2022; Gloger et al., 2022; Wagner et al., 2022). Lediglich eine retrospektive Studie weist eine signifikante Reduktion asymptomatischer LZ von 8,3 % auf 2,1 % nach (Stolzenburg et al., 2018).

Die Inzidenzen asymptomatischer LZ von 16,8 % am Entlasstag und 27,2 % während des Follow-ups in der PELYCAN Kontrollgruppe ähneln jenen der anderen RCT: 24,2 % (Bründl et al., 2020), 33 % (Gloger et al., 2022), 29,5 % (Student et al., 2023) und 14,2 % (Wagner et al., 2022).

Mit dem Lymphsystem assoziierte Komplikationen

In der Interventionsgruppe der PELYCAN Studie wurden nicht signifikant weniger TVT (1,1 % vs. 1,8 %), Lymphödeme (14,0 % vs. 17,9) und Erysipele (0,4 % vs. 0,7 %) als in der Kontrollgruppe beobachtet. Auch in den Interventionsgruppen der PIANOFORTE und PerFix Studie wurden weniger rheologische Probleme, weniger Lymphödeme und keine TVT registriert. Die anderen RCT adressierten diese Komplikationen nicht. Die Autoren und Autorinnen der PerFix Studie übersahen eine Erkenntnis: Eine eigene Kontingenzanalyse wies eine signifikante Reduktion der TVT (0,0 % vs. 2,5 %) und Lymphödeme (1,6 % vs. 7,4 %) in der PerFix Studie nach.

Perioperative Parameter

Trotz signifikanter Verlängerung der Operationszeit um etwa 11 Minuten ($139,0 \pm 37,0$ vs. $127,9 \pm 37,3$ Minuten) rechtfertigt die Reduktion symptomatischer LZ die Implementierung eines bilateralen PF, zumal diese einfache Intervention die RARP kostengünstig modifiziert. Kontrastierend verlängerte sich die Operationszeit in den anderen RCT nicht signifikant. Da symptomatische LZ mit einer Steigerung der Morbidität und Gesundheitskosten sowie Reduktion der Lebensqualität verknüpft sind (Motterle et al., 2020; Peard et al., 2019), ist ihre Reduktion verhältnismäßig. Ebenso erscheint logisch, dass die Reduktion asymptomatischer LZ die Inzidenz symptomatischer LZ senken bzw. zumindest als Surrogatparameter für die Wirksamkeit der peritonealen Modifikation dienen kann (Wagner et al., 2022).

Der intraoperative Blutverlust sowie die Krankenhausverweildauer unterscheiden sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe weder in der PELYCAN Studie noch in den anderen RCT signifikant, wobei die Krankenhausverweildauer in der PerFix Studie nicht angegeben wurde. Die intraoperativen Komplikationen variierten zwischen den Gruppen in der PELYCAN Studie nicht signifikant.

Die Prüfung, ob der PF eine sichere Modifikation darstellt, umfasste eine bereinigte Analyse der postoperativen Komplikationen, welche LZ und assoziierte Komplikationen nicht berücksichtigt. Dabei zeigte sich weder nach Clavien-Dindo noch CCI – auch nicht hinsichtlich Major-Komplikationen – ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, wobei IIIb die höchsten Komplikationen in beiden Gruppen darstellten. Damit ist der PF eine sichere Modifikation, zumal keine signifikante Zunahme der nicht LZ-assoziierten Komplikationen den Interventionsgruppen anderer Studien attribuiert wird (Gloger et al., 2022; Wagner et al., 2022).

In der Interventionsgruppe der PELYCAN Studie wurden signifikant weniger Patienten mit Komplikationen (37,4 % vs. 55,5 %) und Komplikationen (146 vs. 241) registriert. In der Interventionsgruppe sank der Anteil der Patienten mit LZ und assoziierten Komplikationen von 26,3 % in der Kontrollgruppe auf 13,3 % signifikant. Auch die Klassifikation weist sowohl nach Clavien-Dindo als auch CCI signifikant weniger postoperative Komplikationen und weniger Major-Komplikationen (Clavien-Dindo $\geq$ III) in der Interventionsgruppe nach, sofern LZ und assoziierte Komplikationen berücksichtigt werden, wobei IVa die höchste Komplikation in der Interventionsgruppe abbildet. Während LZ und assoziierte Komplikationen in der Interventionsgruppe 25,0 % und in der Kontrollgruppe 34,9 % der Minor-Komplikationen ausmachen, liegt der Anteil der LZ und assoziierten Komplikationen bei den Major-Komplikationen bei 61,5 % in der Interventionsgruppe und 92,3 % in der Kontrollgruppe. Somit kann die Bedeutung der LZ in der EAU-Leitlinie als häufigste Komplikation nach RARP mit PLND bestätigt und anhand der Daten der PELYCAN Studie präzisiert werden (EAU, 2023): 92,3 % (n = 24) der Major-Komplikationen (n = 26) stehen in der Kontrollgruppe in direktem oder aufgrund der assoziierten Komplikationen indirektem Zusammenhang mit LZ. Peritoneale Rekonfiguration senkt in einer Metaanalyse signifikant die Inzidenz postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo $\geq$ III von 14,6 % auf 5,7 % (OR 0,43) (May et al., 2023).

Im Rahmen der Nachsorge wurde bei einzelnen Patienten mit PF intraabdominale Flüssigkeit beobachtet. Bei diesbezüglichen Rückfragen wurde die Verblindung der Nachuntersucher protokollgemäß aufgehoben (Neuberger et al., 2021). Es ist anzunehmen, dass postoperativ beschriebene paravesikale Komplikationen (LZ, ggf. auch Urinom oder Serom) bei Patienten mit PF eine bisher nicht antizipierte Morphologie annehmen, welche bis in das Abdomen reichen kann. Nach Ausschluss der Differentialdiagnosen wird intraabdominale Flüssigkeit als Beweis gesehen, dass Lymphflüssigkeit entlang des PF in die Bauchhöhle drainiert. Dies betont die Notwendigkeit, die niedergelassenen Urologen und Urologinnen über den PF und die variable Morphologie der Komplikationen zu unterrichten.

Lebensqualität

Systematische Beobachtungsfehler mit der Tendenz zur Mitte oder zu Extremwerten sind nicht auszuschließen.

Postoperativ zeigten sich weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, wenngleich die Werte der körperlichen Funktion und Dyspnoe präoperativ statistisch signifikant, nicht aber klinisch relevant ungleich verteilt sind (Gamper et al., 2021; Osoba, 1999). Ein signifikant höherer Altersmedian in der Interventionsgruppe, welcher möglicherweise mit Komorbiditäten assoziiert ist, erklärt womöglich die Dyspnoe und reduzierte körperliche Funktion in jener. Die soziale Funktion ändert sich intraindividuell signifikant zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (-3,14 vs. -9,42). Die MID übersetzt den statistischen Unterschied in eine klinische Relevanz: So wird die unterschiedliche Verschlechterung der sozialen Funktion als kleine Veränderung zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe subjektiv wahrgenommen (Gamper et al., 2021; Osoba, 1999).

Weder die (Stress)inkontinenz nach drei (Bründl et al., 2020; Lee et al., 2020) noch die Kontinenz nach sechs Monaten (Wagner et al., 2022) unterscheidet sich abhängig vom PF signifikant. Ebenso werden weder obstruktive noch irritative Miktionsbeschwerden signifikant häufiger mittels American Urological Association Symptom Score (AUASS) sowie Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) in den Interventionsgruppen registriert (Lee et al., 2020; Wagner et al., 2022).

Inwiefern asymptomatische LZ Inkontinenz und LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) beeinflussen, soll die zweite Phase der PerFix Studie beantworten (Student et al., 2023).

5.3.3 Peritoneale Rekonfiguration

PF, Medialisierung des Peritoneums, peritoneale Reapproximation und peritoneale Tabaksbeutelnaht beschreiben unterschiedliche Techniken, symptomatische LZ zu reduzieren, indem neue anatomische Situationen erschaffen werden. Während für die peritoneale Reapproximation und peritoneale Tabaksbeutelnaht ausschließlich retrospektive Daten vorliegen (Boğa et al., 2020; Harland et al., 2023; Yılmaz et al., 2022), verfehlt die Medialisierung des Peritoneums (PerFix) prospektiv die adjustierte Inzidenz symptomatischer LZ, welche eine Intervention im Sinne einer Drainage erfordern, sowie asymptomatischer LZ signifikant zu senken (Student et al., 2023). Lediglich in der ProLy und PELYCAN Studie reduziert der PF prospektiv die adjustierte Inzidenz symptomatischer LZ mit der Notwendigkeit einer Drainageeinlage signifikant (Bründl et al., 2020; Gloger et al., 2022; Neuberger et al., 2023; Wagner et al., 2022). Ebenso wird sowohl in der ProLy als auch PELYCAN Studie der PF am lateralen Beckenboden verankert (Gloger et al., 2022; Neuberger et al., 2023), woraus sich eine Empfehlung hinsichtlich der technischen Modifikation des PF ableiten lässt.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die PELYCAN Studie bietet im Jahr 2023 das bisher ausgefeilteste und umfangreichste Studiendesign. Zum ersten Mal kann in einem großen Patientenkollektiv, in welchem sich die Patienten einer transperitonealen RARP unterziehen, unabhängig vom Ausmaß der PLND eine signifikante Reduktion der sowohl symptomatischen als auch asymptomatischen LZ gezeigt werden. Clips, bipolare Koagulation, Drainagen, lymphostatische Substanzen und andere Techniken der peritonealen Rekonfiguration sind dem PF unterlegen, die Inzidenz der symptomatischen und asymptomatischen LZ einfach, kostengünstig und sicher zu reduzieren. Werden die Inzidenzen symptomatischer LZ mit der Notwendigkeit einer Drainage oder Marsupialisation analysiert, so reduziert prospektiv ausschließlich die Modifikation des PF in der PELYCAN und ProLy Studie signifikant symptomatische LZ. Da trotz aktuell rekrutierender Studien (NCT01555086; NCT01812902; NCT03921996), welche den therapeutischen Effekt der PLND beim Prostatakarzinom

mit mittlerem und hohem Risiko evaluieren, eine PLND im Zuge der RARP nicht zuletzt aufgrund wichtiger Informationen für das Staging und die Prognose notwendig sein wird (EAU, 2023), sollte jeder Patient mit transperitonealer RARP und PLND einen PF erhalten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Symptomatische Lymphozelen als häufigste postoperative Komplikation nach transperitonealer robotisch-assistierter radikaler Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie stellen eine Belastung hauptsächlich für die Patienten aber auch das Gesundheitssystem dar. Prospektive Daten zur Prophylaxe von Lymphozelen mittels Peritonealflap zwischen der Harnblase und Region der pelvinen Lymphadenektomie waren zu Beginn der Promotion / Studienbeginn nicht vorhanden.

Ziel der Studie war es, die Überlegenheit des Peritonealflaps in der Reduktion symptomatischer Lymphozelen nachzuweisen.

Die PELYCAN Studie ist eine prospektive, stratifizierte, adaptive, randomisierte, doppelverblindete, monozentrische Überlegenheitsstudie der Phase III mit publiziertem Studienprotokoll. Alle Studienteilnehmer mit bioptisch nachgewiesenem Prostatakarzinom wurden zwischen September 2019 und Dezember 2021 nach bekannten und potenziellen Risikofaktoren (extendierte pelvine Lymphadenektomie, Diabetes mellitus, Antikoagulation), eine Lymphozele auszubilden, und Operateur stratifiziert sowie in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 der Interventions- oder Kontrollgruppe durch Blockrandomisierung (Blöcke mit variierender Länge) zugeordnet. Mit Fertigstellung der vesicourethralen Anastomose, ein operativer Schritt der robotisch-assistierten radikalen Prostatektomie, erfuhr der Operateur das Ergebnis der Randomisierung und legte in der Interventionsgruppe den bilateralen Peritonealflap an.

Das ventrale Peritoneum wurde in der Interventionsgruppe auf beiden Seiten seitlich eingeschnitten, um die Peritonealflaps anzulegen. Diese wurden mit zwei Einzelknopfnähten am Beckenboden lateral der Harnblase gegenüber der Region der pelvinen Lymphadenektomie fixiert.

Als primärer Endpunkt fungierten symptomatische Lymphozelen mit der Notwendigkeit einer Drainageeinlage innerhalb einer sechsmonatigen Nachbeobachtung. Zu den sekundären Endpunkten zählten asymptomatische Lymphozelen, Lymphödeme,

Erysipele, tiefe Venenthrombosen, perioperative Parameter, Krankenhausverweildauer, postoperative Komplikationen und Lebensqualität.

Eine signifikante Reduktion sowohl symptomatischer (von 9,1 % auf 3,7 %) als auch asymptomatischer Lymphozelen (von 16,8 % auf 7,4 % am Entlasstag; von 27,2 % auf 10,3 % während des Follow-ups) wurde in der Interventionsgruppe beobachtet. Nach Exklusion der Lymphozelen und Lymphozelen-assoziierten Komplikationen unterschieden sich Schweregrad und Anzahl der postoperativen Komplikationen zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Der Peritonealflap modifiziert die robotisch-assistierte radikale Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie einfach, kostengünstig und sicher, sodass signifikant weniger (a)symptomatische Lymphozelen entstehen. Deshalb sollte der Peritonealflap zum neuen Standard im Rahmen der transperitonealen RARP mit PLND werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Abaza, R., Henderson, S.J. und Martinez, O. (2021). Robotic Vessel Sealer Device for Lymphocele Prevention After Pelvic Lymphadenectomy: Results of a Randomized Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. <https://doi.org/10.1089/lap.2021.0531>

Akhan, O., Karcaaltincaba, M., Ozmen, M.N., Akinci, D., Karcaaltincaba, D. und Ayhan, A. (2007). Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and catheter drainage of postoperative pelvic lymphoceles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30, 237-240. <https://doi.org/10.1007/s00270-006-0180-y>

Alago, W., Jr., Deodhar, A., Michell, H., Sofocleous, C.T., Covey, A.M., Solomon, S.B., Getrajdman, G.I., Dalbagni, G. und Brown, K.T. (2013). Management of postoperative lymphoceles after lymphadenectomy: percutaneous catheter drainage with and without povidone-iodine sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36, 466-471. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0375-3>

Ali Khan, S. und Hu, K.N. (1983). Internal drainage of lymphocele by a pedicled omental flap. *Int Urol Nephrol* 15, 333-338. <https://doi.org/10.1007/bf02082553>

Amin Al Olama, A., Dadaev, T., Hazelett, D.J., Li, Q., Leongamornlert, D., Saunders, E.J., Stephens, S., Cieza-Borrella, C., Whitmore, I., Benlloch Garcia, S., *et al.* (2015). Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet* 24, 5589-5602. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv203>

Andrews, J.R., Sobol, I., Frank, I., Gettman, M.T., Thompson, R.H., Karnes, R.J., Boorjian, S.A. und Tollefson, M.K. (2020). Treatment Outcomes in Patients With Symptomatic Lymphoceles Following Radical Prostatectomy Depend Upon Size and Presence of Infection. *Urology* 143, 181-185. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.06.004>

Andriole, G.L., Bostwick, D.G., Brawley, O.W., Gomella, L.G., Marberger, M., Montorsi, F., Pettaway, C.A., Tammela, T.L., Teloken, C., Tindall, D.J., *et al.* (2010). Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 362, 1192-1202. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908127>

Applegate, C.C., Rowles, J.L., Ranard, K.M., Jeon, S. und Erdman, J.W. (2018). Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10010040>

Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., Hahn, E.J., Himmelfarb, C.D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J.W., *et al.* (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140, e596-e646. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000678>

AWMF (2021): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Abgerufen 05.12.2021.

Baek, Y., Won, J.H., Kong, T.W., Paek, J., Chang, S.J., Ryu, H.S. und Kim, J. (2016). Lymphatic Leak Occurring After Surgical Lymph Node Dissection: A Preliminary Study Assessing the Feasibility and Outcome of Lymphatic Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39, 1728-1735. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1435-x>

Basourakos, S.P., Lewicki, P.J., Ramaswamy, A., Cheng, E., Dudley, V., Yu, M., Karir, B., Hung, A.J., Khani, F. und Hu, J.C. (2021). Clipless Robotic-assisted Radical Prostatectomy and Impact on Outcomes. *Eur Urol Focus*. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.06.010>

Bates, A.S., Ayers, J., Kostakopoulos, N., Lumsden, T., Schoots, I.G., Willemse, P.M., Yuan, Y., van den Bergh, R.C.N., Grummet, J.P., van der Poel, H.G., *et al.* (2021). A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *Eur Urol Oncol* 4, 405-423. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.008>

Bell, K.J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J. und Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 137, 1749-1757. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>

Beyer, J., Wessela, S., Hakenberg, O.W., Kuhlisch, E., Halbritter, K., Froehner, M., Wirth, M.P. und Schellong, S.M. (2009). Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 7, 597-604. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03275.x>

Bharathan, R., Madhuri, K., Fish, A., Larsen-Disney, P., Chatterjee, J., Butler-Manuel, S., Tailor, A. und Kehoe, S. (2018). Effect of blue dye guided lymph channel ligation on the surgical morbidity of groin lymphadenectomy for vulval cancer: a feasibility study. *J Obstet Gynaecol* 38, 674-677. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1392492>

Binder, J., Jones, J., Bantas, W., Wolfram, M., Bräutigam, R., Probst, M., Kramer, W. und Jonas, D. (2002). [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A* 41, 144-149. <https://doi.org/10.1007/s00120-002-0178-2>

Boesen, L., Nørgaard, N., Løgager, V., Balslev, I., Bisbjerg, R., Thestrup, K.C., Jakobsen, H. und Thomsen, H.S. (2019). Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol* 2, 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.09.001>

Boğa, M.S., Sönmez, M.G., Karamık, K., Yılmaz, K., Savaş, M. und Ateş, M. (2020). The effect of peritoneal re-approximation on lymphocele formation in transperitoneal

robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy. *Turk J Urol* 46, 460-467. <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20255>

Box, G.N., Lee, H.J., Abraham, J.B., Deane, L.A., Elchico, E.R., Abdelshehid, C.A., Alipanah, R., Taylor, M.B., Andrade, L., Edwards, R.A., *et al.* (2009). Comparative study of in vivo lymphatic sealing capability of the porcine thoracic duct using laparoscopic dissection devices. *J Urol* 181, 387-391. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.08.122>

Bratt, O. (2002). Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 168, 906-913. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000024402.67529.ca>

Breslin, J.W., Yang, Y., Scallan, J.P., Sweat, R.S., Adderley, S.P. und Murfee, W.L. (2018). Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol* 9, 207-299. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180015>

Briganti, A., Chun, F.K., Salonia, A., Suardi, N., Gallina, A., Da Pozzo, L.F., Roscigno, M., Zanni, G., Valiquette, L., Rigatti, P., *et al.* (2006). Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 50, 1006-1013. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.08.015>

Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Sun, M., Freschi, M., Salonia, A., *et al.* (2012). Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 61, 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.044>

Brookman-May, S.D., Campi, R., Henríquez, J.D.S., Klatte, T., Langenhuijsen, J.F., Brausi, M., Linares-Espinós, E., Volpe, A., Marszalek, M., Akdogan, B., *et al.* (2019). Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus* 5, 756-787. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.02.007>

Bründl, J., Lenart, S., Stojanoski, G., Gilfrich, C., Rosenhammer, B., Stolzlechner, M., Ponholzer, A., Dreissig, C., Weikert, S., Burger, M., *et al.* (2020). Peritoneal Flap in Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Dtsch Arztebl Int* 117, 243-250. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0243>

Buelens, S., Van Praet, C., Poelaert, F., Van Huele, A., Decaestecker, K. und Lumen, N. (2018). Prospective Randomized Controlled Trial Exploring the Effect of TachoSil on Lymphocele Formation After Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Urology* 118, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.05.008>

Burkhard, F.C., Schumacher, M. und Studer, U.E. (2005). The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2, 336-342. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0245>

Burns, J.A., Weiner, A.B., Catalona, W.J., Li, E.V., Schaeffer, E.M., Hanauer, S.B., Strong, S., Burns, J., Hussain, M.H.A. und Kundu, S.D. (2019). Inflammatory Bowel

Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol* 75, 846-852. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.039>

Cacciamani, G.E., Maas, M., Nassiri, N., Ortega, D., Gill, K., Dell'Oglio, P., Thalmann, G.N., Heidenreich, A., Eastham, J.A., Evans, C.P., *et al.* (2021). Impact of Pelvic Lymph Node Dissection and Its Extent on Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 4, 134-149. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.001>

Cakmak, A., Akyol, C., Can, O.S. und Hazinedaroglu, S.M. (2009). Identification of post-transplant lymphocele using lymphatic mapping with isosulphane blue. *Clin Transplant* 23, 137-139. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00940.x>

Caliendo, M.V., Lee, D.E., Queiroz, R. und Waldman, D.L. (2001). Sclerotherapy with use of doxycycline after percutaneous drainage of postoperative lymphoceles. *J Vasc Interv Radiol* 12, 73-77. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61407-9](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61407-9)

Capitanio, U., Pellucchi, F., Gallina, A., Briganti, A., Suardi, N., Salonia, A., Abdollah, F., Di Trapani, E., Jeldres, C., Cestari, A., *et al.* (2011). How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int* 107, 1095-1101. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09580.x>

Castro, E., Goh, C., Olmos, D., Saunders, E., Leongamornlert, D., Tymrakiewicz, M., Mahmud, N., Dadaev, T., Govindasami, K., Guy, M., *et al.* (2013). Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 31, 1748-1757. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.1882>

Catalona, W.J., Kadmon, D. und Crane, D.B. (1980). Effect of mini-dose heparin on lymphocele formation following extraperitoneal pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 123, 890-892. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)56180-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56180-7)

Chan, A.W., Tetzlaff, J.M., Altman, D.G., Laupacis, A., Gøtzsche, P.C., Krleža-Jerić, K., Hróbjartsson, A., Mann, H., Dickersin, K., Berlin, J.A., *et al.* (2013). SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 158, 200-207. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>

Chen, P., Zhang, W., Wang, X., Zhao, K., Negi, D.S., Zhuo, L., Qi, M., Wang, X. und Zhang, X. (2015). Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94, e1260. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001260>

Chenam, A., Yuh, B., Zhumkhawala, A., Ruel, N., Chu, W., Lau, C., Chan, K., Wilson, T. und Yamzon, J. (2018). Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 121, 357-364. <https://doi.org/10.1111/bju.14010>

Chornokur, G., Dalton, K., Borysova, M.E. und Kumar, N.B. (2011). Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* 71, 985-997. <https://doi.org/10.1002/pros.21314>

Chu, H.H., Shin, J.H., Kim, J.W., Noh, S.Y., Yang, W.J. und Park, S. (2019). Lymphangiography and Lymphatic Embolization for the Management of Pelvic Lymphocele After Radical Prostatectomy in Prostatic Cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42, 873-879. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02209-6>

Chung, J.S., Kim, W.T., Ham, W.S., Yu, H.S., Chae, Y., Chung, S.H. und Choi, Y.D. (2011). Comparison of oncological results, functional outcomes, and complications for transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a single surgeon's experience. *J Endourol* 25, 787-792. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0222>

Covas Moschovas, M., Helman, T., Reddy, S., Bhat, S., Rogers, T., Sandri, M., Noel, J. und Patel, V. (2021). Minimally Invasive Lymphocele Drainage Using the Da Vinci Single-Port Platform: Step-By-Step Technique of a Prostate Cancer Referral Center. *J Endourol* 35, 1357-1364. <https://doi.org/10.1089/end.2020.1175>

Dal Moro, F. und Zattoni, F. (2017). P.L.E.A.T.-Preventing Lymphocele Ensuring Absorption Transperitoneally: A Robotic Technique. *Urology* 110, 244-247. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.05.031>

Danuser, H., Di Pierro, G.B., Stucki, P. und Mattei, A. (2013). Extended pelvic lymphadenectomy and various radical prostatectomy techniques: is pelvic drainage necessary? *BJU Int* 111, 963-969. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11681.x>

Davis, J.W., Shah, J.B. und Achim, M. (2011). Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int* 108, 993-998. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10454.x>

de Pinho, J.H.S., Riscado, L.V.S. und Manzano, J.P. (2023). Peritoneal interposition flap reduces symptomatic lymphocele following transperitoneal robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: An updated meta-analysis. *Current Urology*, 10.1097/CU1099.0000000000000205. <https://doi.org/10.1097/cu9.0000000000000205>

Dell'Oglio, P., Abdollah, F., Suardi, N., Gallina, A., Cucchiar, V., Vizziello, D., Zaffuto, E., Cantiello, F., Damiano, R., Shariat, S., *et al.* (2014). External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 28, 416-423. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0571>

Deniffel, D., Healy, G.M., Dong, X., Ghai, S., Salinas-Miranda, E., Fleshner, N., Hamilton, R., Kulkarni, G., Toi, A., van der Kwast, T., *et al.* (2021). Avoiding Unnecessary Biopsy: MRI-based Risk Models versus a PI-RADS and PSA Density Strategy for Clinically Significant Prostate Cancer. *Radiology* 300, 369-379. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204112>

Deutsch, S., Hadaschik, B., Lebentrau, S., Ubrig, B., Burger, M. und May, M. (2022). Clinical Importance of a Peritoneal Interposition Flap to Prevent Symptomatic Lymphoceles after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 106, 28-34. <https://doi.org/10.1159/000512960>

Dodd, G.D., Rutledge, F. und Wallace, S. (1970). Postoperative pelvic lymphocysts. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 108, 312-323. <https://doi.org/10.2214/ajr.108.2.312>

Eade, T.N., Horwitz, E.M., Ruth, K., Buyyounouski, M.K., D'Ambrosio, D.J., Feigenberg, S.J., Chen, D.Y. und Pollack, A. (2008). A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, 338-345. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.019>

EAU (2021): EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V4.pdf>. Abgerufen 30.01.2022.

EAU (2022): EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. https://d56bochluxecloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022-2022-04-25-063938_yfos.pdf. Abgerufen 12.01.2023.

EAU (2023): EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. https://d56bochluxecloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023-2023-03-27-131655_pdv.pdf. Abgerufen 29.03.2023.

Eklund, M., Jäderling, F., Discacciati, A., Bergman, M., Annerstedt, M., Aly, M., Glaessgen, A., Carlsson, S., Grönberg, H. und Nordström, T. (2021). MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med* 385, 908-920. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100852>

EORTC.org: EORTC QLQ-C30, Version 3.0. <https://qol.eortc.org/core/>. Abgerufen 12.12.2021.

Epstein, J.I., Chan, D.W., Sokoll, L.J., Walsh, P.C., Cox, J.L., Rittenhouse, H., Wolfert, R. und Carter, H.B. (1998). Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 160, 2407-2411.

Epstein, J.I., Walsh, P.C., Carmichael, M. und Brendler, C.B. (1994). Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama* 271, 368-374.

Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M.I., Parretta, E., Lenzi, A. und Giugliano, D. (2013). Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 36, 132-139. <https://doi.org/10.1007/bf03346748>

Fallick, M.L. und Long, J.P. (1996). Laparoscopic marsupialization of lymphocele after laparoscopic lymph node dissection. *J Endourol* 10, 533-534. <https://doi.org/10.1089/end.1996.10.533>

Fayers PM, A.N., Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001). The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) (Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. und Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136, E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

Fortenbery, E.J., Blue, P.W., Van Nostrand, D. und Anderson, J.H. (1990). Lymphocele: the spectrum of scintigraphic findings in lymphoceles associated with renal transplant. *J Nucl Med* 31, 1627-1631.

Fossati, N., Willemse, P.M., Van den Broeck, T., van den Bergh, R.C.N., Yuan, C.Y., Briers, E., Bellmunt, J., Bolla, M., Cornford, P., De Santis, M., *et al.* (2017). The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 72, 84-109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.003>

Freid, R.M., Siegel, D., Smith, A.D. und Weiss, G.H. (1998). Lymphoceles after laparoscopic pelvic node dissection. *Urology* 51, 132. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00074-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00074-0)

Furrer, M., Inderbitzi, R. und Nachbur, B. (1993). [Does administration of fibrin glue prevent development of lymphoceles after radical lymphadenectomy?]. *Chirurg* 64, 1044-1049.

Gamper, E.M., Musoro, J.Z., Coens, C., Stelmes, J.J., Falato, C., Groenvold, M., Velikova, G., Cocks, K., Flechtner, H.H., King, M.T., *et al.* (2021). Minimally important differences for the EORTC QLQ-C30 in prostate cancer clinical trials. *BMC Cancer* 21, 1083. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08609-7>

Gandaglia, G., Ploussard, G., Valerio, M., Mattei, A., Fiori, C., Fossati, N., Stabile, A., Beauval, J.B., Malavaud, B., Roumigué, M., *et al.* (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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.012>

Gao, L., Wang, S., Xu, J. und Lu, D. (2023). Efficacy of octreotide to reduce lymphorrhea and prevent lymphocele after pelvic lymph node excision in gynecological malignancies. *J Obstet Gynaecol Res.* <https://doi.org/10.1111/jog.15702>

Garayev, A., Aytaç, Ö., Tavukcu, H.H. und Atug, F. (2019). Effect of Autologous Fibrin Glue on Lymphatic Drainage and Lymphocele Formation in Extended Bilateral Pelvic

Lymphadenectomy in Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol* 33, 761-766. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0853>

Gasparri, M.L., Ruscito, I., Bolla, D., Benedetti Panici, P., Mueller, M.D. und Papadia, A. (2017). The Efficacy of Fibrin Sealant Patches in Reducing the Incidence of Lymphatic Morbidity After Radical Lymphadenectomy: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer* 27, 1283-1292. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001051>

Gilbert, D.R., Angell, J. und Abaza, R. (2016). Evaluation of Absorbable Hemostatic Powder for Prevention of Lymphoceles Following Robotic Prostatectomy With Lymphadenectomy. *Urology* 98, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.06.071>

Gilliland, J.D., Spies, J.B., Brown, S.B., Yrizarry, J.M. und Greenwood, L.H. (1989). Lymphoceles: percutaneous treatment with povidone-iodine sclerosis. *Radiology* 171, 227-229. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.1.2648473>

Giri, V.N., Hegarty, S.E., Hyatt, C., O'Leary, E., Garcia, J., Knudsen, K.E., Kelly, W.K. und Gomella, L.G. (2019). Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 79, 333-339. <https://doi.org/10.1002/pros.23739>

Gloger, S., Ubrig, B., Boy, A., Leyh-Bannurah, S.R., Siemer, S., Arndt, M., Stolzenburg, J.U., Franz, T., Oelke, M. und Witt, J.H. (2022). Bilateral Peritoneal Flaps Reduce Incidence and Complications of Lymphoceles after Robotic Radical Prostatectomy with Pelvic Lymph Node Dissection-Results of the Prospective Randomised Multicentre Trial ProLy. *J Urol*, 101097ju00000000000002693. <https://doi.org/10.1097/ju.00000000000002693>

Gloger, S., Wagner, C., Leyh-Bannurah, S.R., Siemer, S., Arndt, M., Stolzenburg, J.U., Franz, T. und Ubrig, B. (2023). High BMI and Surgical Time Are Significant Predictors of Lymphocele after Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel)* 15. <https://doi.org/10.3390/cancers15092611>

Goßler, C., May, M., Breyer, J., Stojanoski, G., Weikert, S., Lenart, S., Ponholzer, A., Dreissig, C., Burger, M., Gilfrich, C., *et al.* (2021). High BMI, Aggressive Tumours and Long Console Time Are Independent Predictive Factors for Symptomatic Lymphocele Formation after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection. *Urol Int* 105, 453-459. <https://doi.org/10.1159/000514439>

Gotto, G.T., Yunis, L.H., Guillonneau, B., Touijer, K., Eastham, J.A., Scardino, P.T. und Rabbani, F. (2011). Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection. *Int J Urol* 18, 291-296. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02710.x>

Grande, P., Di Pierro, G.B., Mordasini, L., Ferrari, M., Würnschimmel, C., Danuser, H. und Mattei, A. (2017). Prospective Randomized Trial Comparing Titanium Clips to Bipolar Coagulation in Sealing Lymphatic Vessels During Pelvic Lymph Node Dissection at the Time of Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 71, 155-158. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.006>

Grivas, N., van den Bergh, R.C.N., Brouwer, O.R., KleinJan, G.H., Ramirez-Backhaus, M., Wilthagen, E.A. und van der Poel, H.G. (2021). Pelvic lymph node distribution and metastases of prostate and bladder cancer: a systematic literature review and template proposal. *World J Urol* 39, 751-759. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03281-1>

Gruessner, R.W., Fasola, C., Benedetti, E., Foshager, M.C., Gruessner, A.C., Matas, A.J., Najarian, J.S. und Goodale, R.L. (1995). Laparoscopic drainage of lymphoceles after kidney transplantation: indications and limitations. *Surgery* 117, 288-295. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(05\)80204-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(05)80204-1)

Haider, A., Zitzmann, M., Doros, G., Isbarn, H., Hammerer, P. und Yassin, A. (2015). Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 193, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.071>

Hamada, A., Hwang, C., Fleisher, J. und Tuerk, I. (2017). Microbiological evaluation of infected pelvic lymphocele after robotic prostatectomy: potential predictors for culture positivity and selection of the best empirical antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol* 49, 1183-1191. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1599-6>

Hansen, N.L., Kesch, C., Barrett, T., Koo, B., Radtke, J.P., Bonekamp, D., Schlemmer, H.P., Warren, A.Y., Wieczorek, K., Hohenfellner, M., *et al.* (2017). Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int* 120, 631-638. <https://doi.org/10.1111/bju.13711>

Harland, N., Alfarra, M., Erne, E., Maas, M., Amend, B., Bedke, J. und Stenzl, A. (2023). A Peritoneal Purse-String Suture Prevents Symptomatic Lymphoceles in Retzius-Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Clin Med* 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12030791>

Hegazi, T.M., Al-Sharydah, A.M., Lee, K.S. und Morteale, K. (2020). Retroperitoneal cystic masses: magnetic resonance imaging features. *Abdom Radiol (NY)* 45, 499-511. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02246-2>

Hemminki, K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 30, 143-148. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0801-1>

Hill, H., Srinivasa, R.N., Gemmete, J.J., Hage, A., Bundy, J. und Chick, J.F.B. (2018). Endolymphatic Ethiodized Oil Intranodal Lymphangiography and Cyanoacrylate Glue Embolization for the Treatment of Postoperative Lymphatic Leak After Robot-Assisted Laparoscopic Pelvic Resection. *J Endourol Case Rep* 4, 66-71. <https://doi.org/10.1089/cren.2018.0026>

Horovitz, D., Lu, X., Feng, C., Messing, E.M. und Joseph, J.V. (2017). Rate of Symptomatic Lymphocele Formation After Extraperitoneal vs Transperitoneal Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Bilateral Pelvic Lymphadenectomy. *J Endourol* 31, 1037-1043. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0153>

Hugosson, J., Roobol, M.J., Månsson, M., Tammela, T.L.J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Carlsson, S.V., Talala, K.M., *et al.* (2019). A 16-yr Follow-

up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol 76, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>

IARC (2020): Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, prostate, males, all https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=27&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D. Abgerufen 11.02.2022.

Ilic, D. und Misso, M. (2012). Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. Maturitas 72, 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.014>

Ilic, D., Neuberger, M.M., Djulbegovic, M. und Dahm, P. (2013). Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013, Cd004720. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3>

Isiktas Sayilar, E., Ersoy, A., Ayar, Y., Aydin, M.F., Sahin, A.B., Coskun, B., Kaygisiz, O., Yildiz, A., Kordan, Y. und Vuruskan, H. (2019). Factors Influencing Lymphocele Development After Kidney Transplant: Single Center Experience. Exp Clin Transplant. <https://doi.org/10.6002/ect.2018.0293>

Jansson, K.F., Akre, O., Garmo, H., Bill-Axelsson, A., Adolfsson, J., Stattin, P. und Bratt, O. (2012). Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol 62, 656-661. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.032>

Johns, L.E. und Houlston, R.S. (2003). A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int 91, 789-794. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x>

Kallidonis, P., Rai, B.P., Qazi, H., Ganzer, R., Do, M., Dietel, A., Liatsikos, E., Ghulam, N., Kyriazis, I. und Stolzenburg, J.U. (2017). Critical appraisal of literature comparing minimally invasive extraperitoneal and transperitoneal radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. Arab J Urol 15, 267-279. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.07.003>

Karami, S., Young, H.A. und Henson, D.E. (2007). Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? Cancer Detect Prev 31, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2006.11.004>

Keskin, M.S., Argun Ö, B., Öbek, C., Tufek, I., Tuna, M.B., Mourmouris, P., Erdoğan, S. und Kural, A.R. (2016). The incidence and sequela of lymphocele formation after robot-assisted extended pelvic lymph node dissection. BJU Int 118, 127-131. <https://doi.org/10.1111/bju.13425>

Khoder, W.Y., Becker, A.J., Seitz, M., Haseke, N., Schlenker, B. und Stief, C.G. (2011a). Modified laparoscopic lymphocele marsupialization for the treatment of

lymphoceles after radical prostatectomy: first results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 21, 145-148. <https://doi.org/10.1089/lap.2010.0327>

Khoder, W.Y., Gratzke, C., Haseke, N., Herlemann, A., Stief, C.G. und Becker, A.J. (2012). Laparoscopic marsupialisation of pelvic lymphoceles in different anatomic locations following radical prostatectomy. *Eur Urol* 62, 640-648. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.060>

Khoder, W.Y., Trottmann, M., Buchner, A., Stuber, A., Hoffmann, S., Stief, C.G. und Becker, A.J. (2011b). Risk factors for pelvic lymphoceles post-radical prostatectomy. *Int J Urol* 18, 638-643. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02797.x>

Kim, J.K., Jeong, Y.Y., Kim, Y.H., Kim, Y.C., Kang, H.K. und Choi, H.S. (1999). Postoperative pelvic lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology* 212, 390-394. <https://doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au12390>

Kim, S.W., Hur, S., Kim, S.Y., Cho, J.Y., Kwak, C., Kim, H.S., Ha, J., Min, S.K., Lee, M., Kim, H.C., *et al.* (2019). The Efficacy of Lymph Node Embolization Using N-Butyl Cyanoacrylate Compared to Ethanol Sclerotherapy in the Management of Symptomatic Lymphorrhea after Pelvic Surgery. *J Vasc Interv Radiol* 30, 195-202.e191. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.09.038>

Kim, W.T., Ham, W.S., Koo, K.C. und Choi, Y.D. (2010). Efficacy of octreotide for management of lymphorrhea after pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy. *Urology* 76, 398-401. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.04.104>

Kobayashi, T. und Inone, S. (1950). Rinsho fujinka sanku. *Clin Obstet Gynecol* 4, 91.

Koch, M.O. und Smith, J.A., Jr. (1997). Low molecular weight heparin and radical prostatectomy: a prospective analysis of safety and side effects. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1, 101-104. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500214>

Kondo, E., Tabata, T., Shiozaki, T., Motohashi, T., Tanida, K., Okugawa, T. und Ikeda, T. (2013). Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Arch Gynecol Obstet* 288, 587-593. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2769-0>

Koonce, J., Selikowitz, S. und McDougal, W.S. (1986). Complications of low-dose heparin prophylaxis following pelvic lymphadenectomy. *Urology* 28, 21-25. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(86\)90174-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(86)90174-3)

Kowalewski, K.F., Hendrie, J.D., Nickel, F., von Hardenberg, J., Nuhn, P., Honeck, P., Michel, M.S. und Kriegmair, M.C. (2020). Prophylactic abdominal or retroperitoneal drain placement in major uro-oncological surgery: a systematic review and meta-analysis of comparative studies on radical prostatectomy, cystectomy and partial nephrectomy. *World J Urol* 38, 1905-1917. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02978-2>

Kramer, B.S., Hagerty, K.L., Justman, S., Somerfield, M.R., Albertsen, P.C., Blot, W.J., Ballentine Carter, H., Costantino, J.P., Epstein, J.I., Godley, P.A., *et al.* (2009). Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 27, 1502-1516. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.9599>

Kröpfl, D., Krause, R., Hartung, R., Pfeiffer, R. und Behrendt, H. (1987). Subcutaneous heparin injection in the upper arm as a method of avoiding lymphoceles after lymphadenectomies in the lower part of the body. *Urol Int* 42, 416-423. <https://doi.org/10.1159/000282006>

Kushi, L.H., Byers, T., Doyle, C., Bandera, E.V., McCullough, M., McTiernan, A., Gansler, T., Andrews, K.S. und Thun, M.J. (2006). American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 56, 254-281; quiz 313-254. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.5.254>

Lebeis, C., Canes, D., Sorcini, A. und Moinzadeh, A. (2015). Novel Technique Prevents Lymphoceles After Transperitoneal Robotic-assisted Pelvic Lymph Node Dissection: Peritoneal Flap Interposition. *Urology* 85, 1505-1509. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.02.034>

Lee, H.J. und Kane, C.J. (2014). How to minimize lymphoceles and treat clinically symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy. *Curr Urol Rep* 15, 445. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0445-y>

Lee, J.Y., Diaz, R.R., Cho, K.S., Yu, H.S., Chung, J.S., Ham, W.S. und Choi, Y.D. (2013). Lymphocele after extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score-matching study. *Int J Urol* 20, 1169-1176. <https://doi.org/10.1111/iju.12144>

Lee, M., Lee, Z. und Eun, D.D. (2020). Utilization of a Peritoneal Interposition Flap to Prevent Symptomatic Lymphoceles After Robotic Radical Prostatectomy and Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection. *J Endourol* 34, 821-827. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0073>

Leitzmann, M.F. und Rohrmann, S. (2012). Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 4, 1-11. <https://doi.org/10.2147/clep.S16747>

Lestingi, J.F.P., Guglielmetti, G.B., Trinh, Q.D., Coelho, R.F., Pontes, J., Jr., Bastos, D.A., Cordeiro, M.D., Sarkis, A.S., Faraj, S.F., Mitre, A.I., *et al.* (2021). Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol* 79, 595-604. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.040>

Lian, W.Q., Luo, F., Song, X.L., Lu, Y.J. und Zhao, S.C. (2015). Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit* 21, 1902-1910. <https://doi.org/10.12659/msm.893579>

Lima, M.L., Cotrim, C.A., Moro, J.C., Miyaoka, R. und D'Ancona, C.A. (2012). Laparoscopic treatment of lymphoceles after renal transplantation. *Int Braz J Urol* 38, 215-221; discussion 221. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382012000200009>

Lippman, S.M., Klein, E.A., Goodman, P.J., Lucia, M.S., Thompson, I.M., Ford, L.G., Parnes, H.L., Minasian, L.M., Gaziano, J.M., Hartline, J.A., *et al.* (2009). Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama* 301, 39-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.864>

Liss, M.A., Palazzi, K., Stroup, S.P., Jabaji, R., Raheem, O.A. und Kane, C.J. (2013). Outcomes and complications of pelvic lymph node dissection during robotic-assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 31, 481-488. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1056-9>

Magistro, G., Tuong-Linh Le, D., Westhofen, T., Buchner, A., Schlenker, B., Becker, A. und Stief, C.G. (2021). Occurrence of symptomatic lymphocele after open and robot-assisted radical prostatectomy. *Cent European J Urol* 74, 341-347. <https://doi.org/10.5173/cej.2021.3.150>

Mahjoub, S., Hennecken, M., Pfister, D., Hartmann, F., John, P., Schmautz, M. und Heidenreich, A. (2021). Preoperative Parameters to Predict the Development of Symptomatic Lymphoceles after Radical Prostatectomy. *Urol Int*, 1-8. <https://doi.org/10.1159/000514041>

Martino, P., Palazzo, S., Battaglia, M., Lucarelli, G. und Selvaggi, F.P. (2004). Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? *Urol Int* 73, 193-197. <https://doi.org/10.1159/000080826>

May, M., Gilfrich, C., Bründl, J., Ubrig, B., Wagner, J.R., Gloger, S., Student, V., Jr., Merseburger, A.S., Thomas, C., Brookman-May, S.D., *et al.* (2023). Impact of Peritoneal Interposition Flap on Patients Undergoing Robot-assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.07.007>

McCoy, C.E. (2017). Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med* 18, 1075-1078. <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.8.35985>

Metcalf, K.S. und Peel, K.R. (1993). Lymphocele. *Ann R Coll Surg Engl* 75, 387-392.

Miller, G.J., Howarth, D.J., Attfield, J.C., Cooke, C.J., Nanjee, M.N., Olszewski, W.L., Morrissey, J.H. und Miller, N.E. (2000). Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb Haemost* 83, 427-432.

Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gøtzsche, P.C., Devereaux, P.J., Elbourne, D., Egger, M. und Altman, D.G. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 10, 28-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.10.001>

Moschini, M., Gandaglia, G., Fossati, N., Dell'Oglio, P., Cucchiara, V., Luzzago, S., Zaffuto, E., Suardi, N., Damiano, R., Shariat, S.F., *et al.* (2017). Incidence and Predictors of 30-Day Readmission After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 15, 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.06.002>

Mostofi, F.K., Davis, C.J., Jr. und Sesterhenn, I.A. (1992). Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 70, 235-253.

Motterle, G., Morlacco, A., Zanovello, N., Ahmed, M.E., Zattoni, F., Karnes, R.J. und Dal Moro, F. (2020). Surgical Strategies for Lymphocele Prevention in Minimally Invasive Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *J Endourol* 34, 113-120. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0716>

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., *et al.* (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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>

Müller, N. und Danckworth, H.P. (1980). [Coagulation properties of the extravascular fluid. I. Coagulation factors in thoracic-duct lymph]. *Z Lymphol* 4, 11-17.

Mundhenk, J., Hennenlotter, J., Alloussi, S., Selbherr, D., Martzog, J.C., Todenhöfer, T., Kruck, S., Schwentner, C., Stenzl, A. und Schilling, D. (2013). Influence of body mass index, surgical approach and lymphadenectomy on the development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy. *Urol Int* 90, 270-276. <https://doi.org/10.1159/000347043>

Musch, M., Klevecka, V., Roggenbuck, U. und Kroepfl, D. (2008). Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol* 179, 923-928; discussion 928-929. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.072>

Musser, J.E., Assel, M., Guglielmetti, G.B., Pathak, P., Silberstein, J.L., Sjoberg, D.D., Bernstein, M. und Laudone, V.P. (2014). Impact of routine use of surgical drains on incidence of complications with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 28, 1333-1337. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0268>

Naji, L., Randhawa, H., Sohani, Z., Dennis, B., Lautenbach, D., Kavanagh, O., Bawor, M., Banfield, L. und Profetto, J. (2018). Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 16, 149-154. <https://doi.org/10.1370/afm.2205>

Naselli, A., Andreatta, R., Introini, C., Fontana, V. und Puppo, P. (2010). Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy. *Urology* 75, 630-635. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.03.011>

NCT01555086. Prospective Study to Compare a Limited Versus Extended Pelvic Lymphadenectomy During Prostatectomy (SEAL) (ClinicalTrials.gov).

NCT01812902. Prospective Study Comparing Extended With Limited Pelvic Lymphadenectomy in Intermediate and High Risk Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy (LFD) (ClinicalTrials.gov).

NCT03921996. Extended Pelvic Lymph Node Dissection vs. no Pelvic Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy for intermediate-and High-risk Prostate Cancer (ClinicalTrials.gov).

Neuberger, M., Kowalewski, K.F., Simon, V., von Hardenberg, J., Siegel, F., Wessels, F., Worst, T.S., Michel, M.S., Westhoff, N., Kriegmair, M.C., *et al.* (2023). Peritoneal Flap for Lymphocele Prophylaxis Following Robotic-assisted Radical Prostatectomy with Lymph Node Dissection: The Randomised Controlled Phase 3 PELYCAN Trial. *Eur Urol Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.07.009>

Neuberger, M., Kowalewski, K.F., Simon, V., Wessels, F., Siegel, F., Worst, T.S., Westhoff, N., von Hardenberg, J., Kriegmair, M., Michel, M.S., *et al.* (2021). Peritoneal flap for lymphocele prophylaxis following robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection: study protocol and trial update for the randomized controlled PELYCAN study. *Trials* 22, 236. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05168-x>

Newman, A.J., Jr., Graham, M.A., Carlton, C.E., Jr. und Lieman, S. (1982). Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol* 128, 948-950. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)53293-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)53293-0)

Nicolosi, P., Ledet, E., Yang, S., Michalski, S., Freschi, B., O'Leary, E., Esplin, E.D., Nussbaum, R.L. und Sartor, O. (2019). Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 5, 523-528. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>

Niesel, T., Partin, A.W. und Walsh, P.C. (1996). Anatomic approach for placement of surgical drains after radical retropubic prostatectomy: long-term effects on postoperative pain. *Urology* 48, 91-94. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(96\)00094-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00094-5)

Otori, M., Wheeler, T.M., Dunn, J.K., Stamey, T.A. und Scardino, P.T. (1994). The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 152, 1714-1720. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32369-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32369-8)

Orvieto, M.A., Coelho, R.F., Chauhan, S., Palmer, K.J., Rocco, B. und Patel, V.R. (2011). Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection. *BJU Int* 108, 1187. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10094.x>

Osoba, D. (1999). Interpreting the meaningfulness of changes in health-related quality of life scores: lessons from studies in adults. *Int J Cancer Suppl* 12, 132-137. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(1999\)83:12+<132::aid-ijc23>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(1999)83:12+<132::aid-ijc23>3.0.co;2-4)

Padhani, A.R., Barentsz, J., Villeirs, G., Rosenkrantz, A.B., Margolis, D.J., Turkbey, B., Thoeny, H.C., Cornud, F., Haider, M.A., Macura, K.J., *et al.* (2019). PI-RADS

Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 292, 464-474. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182946>

Paradis, C. (2008). Bias in surgical research. *Ann Surg* 248, 180-188. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318176bf4b>

Patel, H.D., Faisal, F.A., Trock, B.J., Joice, G.A., Schwen, Z.R., Pierorazio, P.M., Johnson, M.H., Bivalacqua, T.J., Han, M., Gorin, M.A., *et al.* (2020). Effect of Pharmacologic Prophylaxis on Venous Thromboembolism After Radical Prostatectomy: The PREVENTER Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 78, 360-368. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.001>

Peard, L., Goodwin, J., Hensley, P., Dugan, A., Bylund, J. und Harris, A.M. (2019). Examining and Understanding Value: The Impact of Preoperative Characteristics, Intraoperative Variables, and Postoperative Complications on Cost of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Endourol* 33, 541-548. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0066>

Perrin, L.C., Goh, J. und Crandon, A.J. (1995). The treatment of recurrent pelvic lymphocysts with marsupialization and functioning omental flap. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 35, 195-197. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1995.tb01869.x>

Ploussard, G., Briganti, A., de la Taille, A., Haese, A., Heidenreich, A., Menon, M., Sulser, T., Tewari, A.K. und Eastham, J.A. (2014). Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol* 65, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.057>

Porcaro, A.B., Siracusano, S., Bizzotto, L., Sebben, M., Cacciamani, G.E., de Luyk, N., Corsi, P., Tafuri, A., Processali, T., Mattevi, D., *et al.* (2021). Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. *J Endourol* 35, 922-928. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0176>

Porpiglia, F., Terrone, C., Tarabuzzi, R., Billia, M., Grande, S., Musso, F., Burruni, R., Renard, J. und Scarpa, R.M. (2006). Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: experience of a single center. *Urology* 68, 376-380. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.02.039>

Raheem, O.A., Bazzi, W.M., Parsons, J.K. und Kane, C.J. (2012). Management of pelvic lymphoceles following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Ann* 4, 111-114. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.95564>

Randazzo, M., Müller, A., Carlsson, S., Eberli, D., Huber, A., Grobholz, R., Manka, L., Mortezaei, A., Sulser, T., Recker, F., *et al.* (2016). A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int* 117, 576-583. <https://doi.org/10.1111/bju.13310>

Rao, D., Yu, H., Bai, Y., Zheng, X. und Xie, L. (2015). Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 8, 2817-2826. <https://doi.org/10.2147/ott.S89769>

Rider, J.R., Wilson, K.M., Sinnott, J.A., Kelly, R.S., Mucci, L.A. und Giovannucci, E.L. (2016). Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 70, 974-982. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.027>

RKI (2021): Krebs in Deutschland 2017/2018, 13. Ausgabe. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2021/krebs in deutschland 2021.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen 30.01.2022.

RKI (2022): Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostatakrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html. Abgerufen 06.05.2023.

Rosenberg, J.E., Jung, J.H., Edgerton, Z., Lee, H., Lee, S., Bakker, C.J. und Dahm, P. (2020). Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8, Cd013641. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013641.pub2>

Rousseau, B., Doucet, L., Perrouin Verbe, M.A., Papin, G., Erauso, A., Joulin, V., Deruelle, C., Valeri, A. und Fournier, G. (2014). [Comparison of the morbidity between limited and extended pelvic lymphadenectomy during laparoscopic radical prostatectomy]. *Prog Urol* 24, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2013.07.018>

Rowles, J.L., 3rd, Ranard, K.M., Applegate, C.C., Jeon, S., An, R. und Erdman, J.W., Jr. (2018). Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21, 319-336. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0005-x>

Sachedina, N., De Los Santos, R., Manoharan, M. und Soloway, M.S. (2009). Total prostatectomy and lymph node dissection may be done safely without pelvic drainage: an extended experience of over 600 cases. *Can J Urol* 16, 4721-4725.

Schmitges, J., Trinh, Q.D., Jonas, L., Budäus, L., Larbig, R., Schlomm, T., Karakiewicz, P.I., Heinzer, H., Huland, H., Graefen, M., *et al.* (2012). Influence of low-molecular-weight heparin dosage on red blood cell transfusion, lymphocele rate and drainage duration after open radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol* 38, 1082-1088. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.08.002>

Scholz, H.S., Petru, E., Benedicic, C., Haas, J., Tamussino, K. und Winter, R. (2002). Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 84, 43-46. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6462>

Schoots, I.G. und Padhani, A.R. (2021). Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for

enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int* 127, 175-178. <https://doi.org/10.1111/bju.15277>

Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Määttänen, L., Lilja, H., *et al.* (2014). Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384, 2027-2035. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60525-0)

Schulz, K.F., Chalmers, I., Hayes, R.J. und Altman, D.G. (1995). Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Jama* 273, 408-412. <https://doi.org/10.1001/jama.273.5.408>

Sforza, S., Tellini, R., Grosso, A.A., Zaccaro, C., Viola, L., Di Maida, F., Mari, A., Carini, M., Minervini, A. und Masieri, L. (2020). Can we predict the development of symptomatic lymphocele following robot-assisted radical prostatectomy and lymph node dissection? Results from a tertiary referral Centre. *Scand J Urol* 54, 328-333. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1784270>

Sharma, S., Kim, H.L. und Mohler, J.L. (2007). Routine pelvic drainage not required after open or robotic radical prostatectomy. *Urology* 69, 330-333. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.044>

Shimizu, H., Ross, R.K., Bernstein, L., Yatani, R., Henderson, B.E. und Mack, T.M. (1991). Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63, 963-966. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.210>

Sieber, P.R., Rommel, F.M., Agusta, V.E., Breslin, J.A., Harpster, L.E., Huffnagle, H.W. und Stahl, C. (1997). Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol* 158, 869-871. <https://doi.org/10.1097/00005392-199709000-00050>

Sigdel, P.R., Gnyawali, D., Thapa, J., Rai, B.D.K., Dhital, P., Parajuli, P., Chudal, S., Pradhan, M., Poudyal, S., Chapagain, S., *et al.* (2021). Bipolar vessel sealing system versus silk ligation of lymphatic vessels in renal transplant recipient lymphatic complications: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 53, 2477-2483. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03003-5>

Simforoosh, N., Tabibi, A., Rad, H.M. und Gholamrezaie, H.R. (2019). Comparison Between Bipolar Lymphatic Vessels Cautery and Suture Ligation in Prevention of Postrenal Transplant Lymphocele Formation: A Randomized Controlled Trial. *Exp Clin Transplant* 17, 26-30. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0207>

Simonato, A., Varca, V., Esposito, M., Venzano, F. und Carmignani, G. (2009). The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol* 182, 2285-2290. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.033>

Sitter, T., Toet, K., Fricke, H., Schiffel, H., Held, E. und Kooistra, T. (1996). Modulation of procoagulant and fibrinolytic system components of mesothelial cells by

inflammatory mediators. *Am J Physiol* 271, R1256-1263. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.5.R1256>

Sogani, P.C., Watson, R.C. und Whitmore, W.F., Jr. (1981). Lymphocele after pelvic lymphadenectomy for urologic cancer. *Urology* 17, 39-43. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(81\)90009-1](https://doi.org/10.1016/0090-4295(81)90009-1)

Stenman, U.H., Leinonen, J., Zhang, W.M. und Finne, P. (1999). Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 9, 83-93. <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0086>

Stolzenburg, J.U., Arthanareeswaran, V.K.A., Dietel, A., Franz, T., Liatsikos, E., Kyriazis, I., Ganzer, R., Yaney, K. und Do, H.M. (2018). Four-point Peritoneal Flap Fixation in Preventing Lymphocele Formation Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 1, 443-448. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.03.004>

Student, V., Jr., Tudos, Z., Studentova, Z., Cesak, O., Studentova, H., Repa, V., Purova, D. und Student, V. (2023). Effect of Peritoneal Fixation (PerFix) on Lymphocele Formation in Robot-assisted Radical Prostatectomy with Pelvic Lymphadenectomy: Results of a Randomized Prospective Trial. *Eur Urol* 83, 154-162. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.07.027>

Ten Hove, A.S., Tjong, M.Y. und Zijlstra, I.A.J. (2021). Treatment of symptomatic postoperative pelvic lymphoceles: A systematic review. *Eur J Radiol* 134, 109459. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109459>

Territo, A., Baboudjian, M., Diana, P., Gallioli, A., Verri, P., Uleri, A., Basile, G., Tedde, A., Gaya, J.M., Huguet, J., *et al.* (2023). To drain or not to drain in uro-oncological robotic surgery? A systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol*. <https://doi.org/10.23736/s2724-6051.22.05160-6>

Tewari, A., Sooriakumaran, P., Bloch, D.A., Seshadri-Kreaden, U., Hebert, A.E. und Wiklund, P. (2012). Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 62, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.029>

Thomas, C., van de Plas, J., Tsaur, I., Neisius, A., Bartsch, G., Frees, S., Borgmann, H., Jäger, W., Brandt, M.P., Haferkamp, A., *et al.* (2017). Incidence, Risk Factors and Management of Symptomatic Lymphoceles after Radical Retropubic Prostatectomy. *Urology Practice* 4, 493-498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.urpr.2016.11.003>

Thomas, C., Ziewers, S., Thomas, A., Dotzauer, R., Bartsch, G., Haferkamp, A. und Tsaur, I. (2019). Development of symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection is independent of surgical approach: a single-center analysis. *Int Urol Nephrol* 51, 633-640. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02103-7>

Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Lucia, M.S., Miller, G.J., Ford, L.G., Lieber, M.M., Cespedes, R.D., Atkins, J.N., Lippman, S.M., *et al.* (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349, 215-224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>

ThurLOW, J.P., Gelpi, J., Schwaitzberg, S.D. und Rohrer, R.J. (1996). Laparoscopic peritoneal fenestration and internal drainage of lymphoceles after renal transplantation. *Surg Laparosc Endosc* 6, 290-295.

Todokoro, T., Furniss, D., Oda, K., Kawana, K., Narushima, M., Mihara, M., Kikuchi, K., Hara, H., Yano, T. und Koshima, I. (2013). Effective treatment of pelvic lymphocele by lymphaticovenular anastomosis. *Gynecol Oncol* 128, 209-214. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.014>

Tomic, R., Granfors, T., Sjödin, J.G. und Ohberg, L. (1994). Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand J Urol Nephrol* 28, 273-275.

Touijer, K.A., Sjoberg, D.D., Benfante, N., Laudone, V.P., Ehdaie, B., Eastham, J.A., Scardino, P.T. und Vickers, A. (2021). Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol* 4, 532-539. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.03.006>

Tripepi, G., Chesnaye, N.C., Dekker, F.W., Zoccali, C. und Jager, K.J. (2020). Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton)* 25, 513-517. <https://doi.org/10.1111/nep.13709>

Tsaur, I. und Thomas, C. (2019). Risk factors, complications and management of lymphocele formation after radical prostatectomy: A mini-review. *Int J Urol* 26, 711-716. <https://doi.org/10.1111/iju.13964>

Tyritzis, S.I., Wallerstedt, A., Steineck, G., Nyberg, T., Hugosson, J., Bjartell, A., Wilderäng, U., Thorsteinsdottir, T., Carlsson, S., Stranne, J., *et al.* (2015). Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection. *J Urol* 193, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.091>

van Andel, G., Vleeming, R., Kurth, K. und de Reijke, T.M. (1995). Incidental carcinoma of the prostate. *Semin Surg Oncol* 11, 36-45. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980110106>

vanSonnenberg, E., Wittich, G.R., Casola, G., Wing, V.W., Halasz, N.A., Lee, A.S. und Withers, C. (1986). Lymphoceles: imaging characteristics and percutaneous management. *Radiology* 161, 593-596. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.3.3538133>

Varga, Z., Hegele, A., Olbert, P., Hofmann, R. und Schrader, A.J. (2006). Laparoscopic peritoneal drainage of symptomatic lymphoceles after pelvic lymph node dissection using methylene blue instillation. *Urol Int* 76, 335-338. <https://doi.org/10.1159/000092058>

Vidal, A.C., Howard, L.E., Moreira, D.M., Castro-Santamaria, R., Andriole, G.L., Jr. und Freedland, S.J. (2014). Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 2936-2942. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-14-0795>

Wagner, J., McLaughlin, T., Pinto, K., Tortora, J., Gangakhedkar, A. und Staff, I. (2022). The Effect of a Peritoneal Iliac Flap on Lymphocele Formation After Robotic Radical Prostatectomy: Results From the PLUS Trial. *Urology*. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.12.002>

Waldert, M., Remzi, M., Klatte, T. und Klingler, H.C. (2011). FloSeal reduces the incidence of lymphoceles after lymphadenectomies in laparoscopic and robot-assisted extraperitoneal radical prostatectomy. *J Endourol* 25, 969-973. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0635>

Watts, E.L., Appleby, P.N., Perez-Cornago, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Chan, J.M., Chen, C., Cohn, B.A., Cook, M.B., Flicker, L., Freedman, N.D., *et al.* (2018). Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol* 74, 585-594. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.024>

Weinberger, V., Minář, L., Felsinger, M., Seidlová, D., Ovesná, P., Bednaříková, M., Jandáková, E. und Rovný, I. (2017). [Postoperative administration of octreotide to reduce lymphorrhea, lymphocele, lymphedema and lymphatic ascites after lymphadenectomy in gynecological malignancies]. *Ceska Gynekol* 82, 92-99.

Wong, D., Rincon, J., Henning, G., Smith, Z. und Kim, E. (2021). Retzius Sparing Prostatectomy Effect on Symptomatic Lymphocele Rates. *Urology* 149, 129-132. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.11.032>

Yamashita, S., Kitamura, Y., Fujisawa, K., Mito, D., Tomioka, Y., Kurita, M., Miyamoto, S., Iida, T. und Okazaki, M. (2021). Microsurgical Lymphovenous Anastomosis for Pelvic Lymphoceles after Gynecological Cancer Surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.09.056>

Yasumizu, Y., Miyajima, A., Maeda, T., Takeda, T., Hasegawa, M., Kosaka, T., Kikuchi, E. und Oya, M. (2013). How can lymphocele development be prevented after laparoscopic radical prostatectomy? *J Endourol* 27, 447-451. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0356>

Yaxley, J.W., Coughlin, G.D., Chambers, S.K., Occhipinti, S., Samaratunga, H., Zajdlewicz, L., Duglison, N., Carter, R., Williams, S., Payton, D.J., *et al.* (2016). Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 388, 1057-1066. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30592-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30592-x)

Yılmaz, K., Ölçücü, M.T., Arı, Ö., Karamik, K., Aktaş, Y., Savaş, M. und Ateş, M. (2022). The Results of Peritoneal Re-Approximation Methods on Symptomatic Lymphocele Formation in Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymphadenectomy. *Arch Esp Urol* 75, 447-452. <https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20227505.65>

Yuh, B.E., Ruel, N.H., Mejia, R., Novara, G. und Wilson, T.G. (2013). Standardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *BJU Int* 112, 81-88. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11788.x>

Zeegers, M.P., Jellema, A. und Ostrer, H. (2003). Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 97, 1894-1903. <https://doi.org/10.1002/cncr.11262>

Zhang, M., Wang, K., Chen, L., Yin, B. und Song, Y. (2016). Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* 4, 745-756. <https://doi.org/10.1111/andr.12196>

Zhang, W., Li, J., Liang, J., Qi, X., Tian, J. und Liu, J. (2021). Coagulation in Lymphatic System. *Front Cardiovasc Med* 8, 762648. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.762648>

Zhao, J., Stockwell, T., Roemer, A. und Chikritzhs, T. (2016). Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 16, 845. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2891-z>

Zhong, W., Roberts, M.J., Saad, J., Thangasamy, I.A., Arianayagam, R., Sathianathan, N.J., Gendy, R., Goolam, A., Khadra, M., Arianayagam, M., *et al.* (2020). A Systematic Review and Meta-Analysis of Pelvic Drain Insertion After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol* 34, 401-408. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0554>

Zorn, K.C., Katz, M.H., Bernstein, A., Shikanov, S.A., Brendler, C.B., Zagaja, G.P. und Shalhav, A.L. (2009). Pelvic lymphadenectomy during robot-assisted radical prostatectomy: Assessing nodal yield, perioperative outcomes, and complications. *Urology* 74, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.01.077>

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Risiko- und Schutzfaktoren des Prostatakarzinoms.....	3
Tabelle 2: Risikoklassifikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	7
Tabelle 3: Nomenklatur der Lymphadenektomie	11
Tabelle 4: Symptome und Komplikationen der symptomatischen Lymphozelen.....	17
Tabelle 5: Komplikationen durch Lymphozelen	17
Tabelle 7: Symptomatische LZ nach RARP.....	29
Tabelle 8: Asymptomatische LZ nach RARP.....	30
Tabelle 6: Intraoperative Unterschiede im Rahmen der transperitonealen RARP....	31
Tabelle 9: EORTC QLQ-C30	43
Tabelle 10: Patientencharakteristika.....	49
Tabelle 11: Perioperative Parameter	50
Tabelle 12: Parameter der PLND.....	51
Tabelle 13: Histopathologische Parameter	52
Tabelle 14: Lymphozelen und mit dem Lymphsystem assoziierte Komplikationen ..	54
Tabelle 15: Symptomatische LZ (Per-Protocol- und As-Treated Analyse)	55
Tabelle 16: Therapie der symptomatischen LZ.....	56
Tabelle 17: Intraoperative Komplikationen.....	57
Tabelle 18: Postoperative Komplikationen.....	58
Tabelle 19: EORTC QLQ-C30 Skalen prä- und postoperativ	62
Tabelle 20: Intraindividuelle Änderung der EORTC QLQ-C30 Skalen	63

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Interner Therapiealgorithmus für LZ bei vorliegender TVT	22
Abbildung 2: Intraoperative Anatomie.....	34
Abbildung 3: Intraoperative Anatomie.....	33
Abbildung 4: Phasen, Zeitpunkte und Verantwortliche der PELYCAN Studie.....	38
Abbildung 5: Flussdiagramm der PELYCAN Studie	48
Abbildung 6: EORTC - Gesundheitszustand und Lebensqualität.....	60
Abbildung 7: EORTC - Intraindividuelle Änderung Gesundheitszustand.....	60
Abbildung 8: EORTC - Körperliche Funktion (Funktions-Skala).....	61
Abbildung 9: EORTC - Intraindividuelle Änderung Körperliche Funktion	61

Abbildung 10: EORTC - Rollenfunktion (Funktions-Skala)	105
Abbildung 11: EORTC - Intraindividuelle Änderung Rollenfunktion.....	105
Abbildung 12: EORTC - Emotionale Funktion (Funktions-Skala)	106
Abbildung 13: EORTC - Intraindividuelle Änderung Emotionale Funktion.....	106
Abbildung 14: EORTC - Kognitive Funktion (Funktions-Skala)	107
Abbildung 15: EORTC - Intraindividuelle Änderung Kognitive Funktion.....	107
Abbildung 16: EORTC - Soziale Funktion (Funktions-Skala)	108
Abbildung 17: EORTC - Intraindividuelle Änderung Soziale Funktion.....	108
Abbildung 18: EORTC - Fatigue (Symptom-Skala)	109
Abbildung 19: EORTC - Intraindividuelle Änderung Fatigue	109
Abbildung 20: EORTC - Übelkeit und Erbrechen (Symptom-Skala).....	110
Abbildung 21: EORTC - Intraindividuelle Änderung Übelkeit und Erbrechen.....	110
Abbildung 22: EORTC - Schmerzen (Symptom-Skala)	111
Abbildung 23: EORTC - Intraindividuelle Änderung Schmerzen	111
Abbildung 24: EORTC - Dyspnoe (Symptom-Skala)	112
Abbildung 25: EORTC - Intraindividuelle Änderung Dyspnoe	112
Abbildung 26: EORTC - Insomnie (Symptom-Skala).....	113
Abbildung 27: EORTC - Intraindividuelle Änderung Insomnie.....	113
Abbildung 28: EORTC - Appetitverlust (Symptom-Skala)	114
Abbildung 29: EORTC - Intraindividuelle Änderung Appetitverlust.....	114
Abbildung 30: EORTC - Obstipation (Symptom-Skala)	115
Abbildung 31: EORTC - Intraindividuelle Änderung Obstipation	115
Abbildung 32: EORTC - Diarrhö (Symptom-Skala)	116
Abbildung 33: EORTC - Intraindividuelle Änderung Diarrhö.....	116
Abbildung 34: EORTC - Finanzielle Schwierigkeiten (Symptom-Skala).....	117
Abbildung 35: EORTC - Intraindividuelle Änderung Finanzielle Schwierigkeiten ..	117

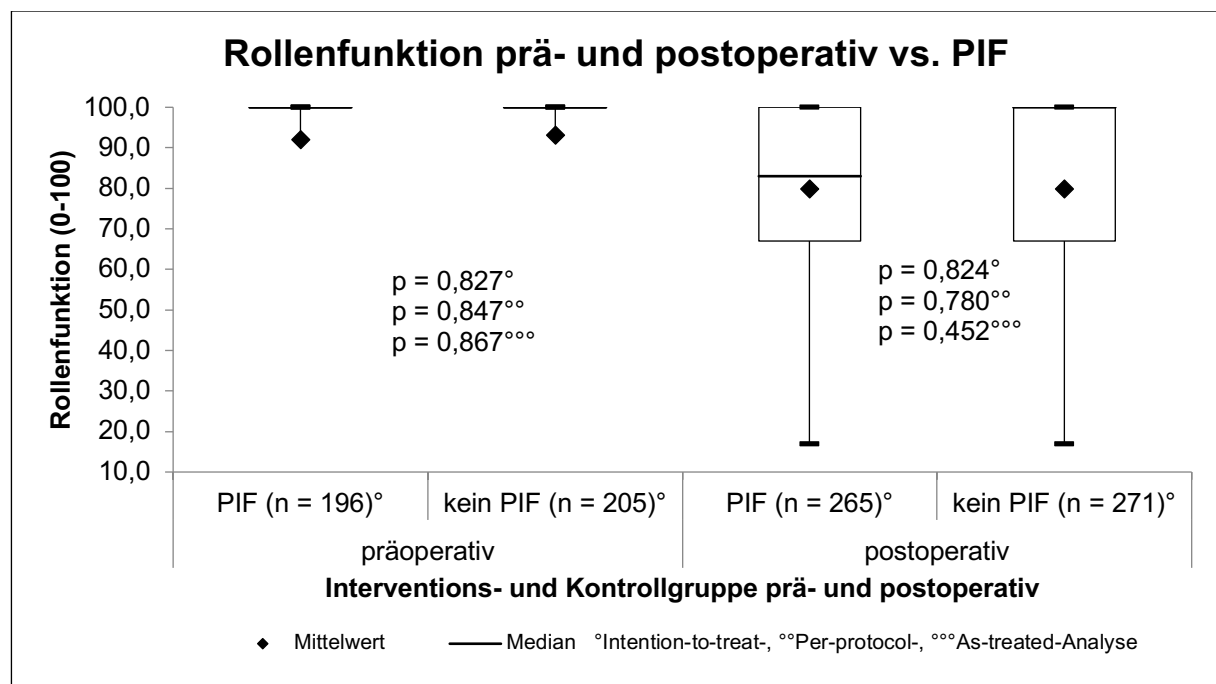


Abbildung 10: EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion (Funktions-Skala)

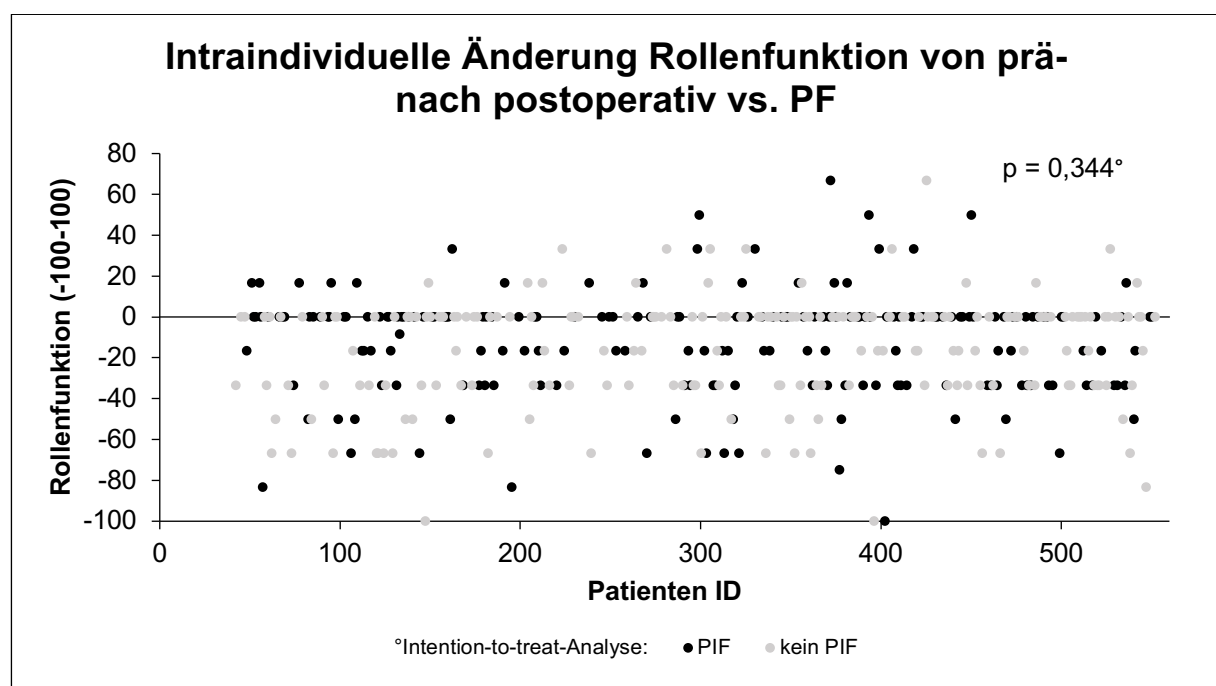


Abbildung 11: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Rollenfunktion

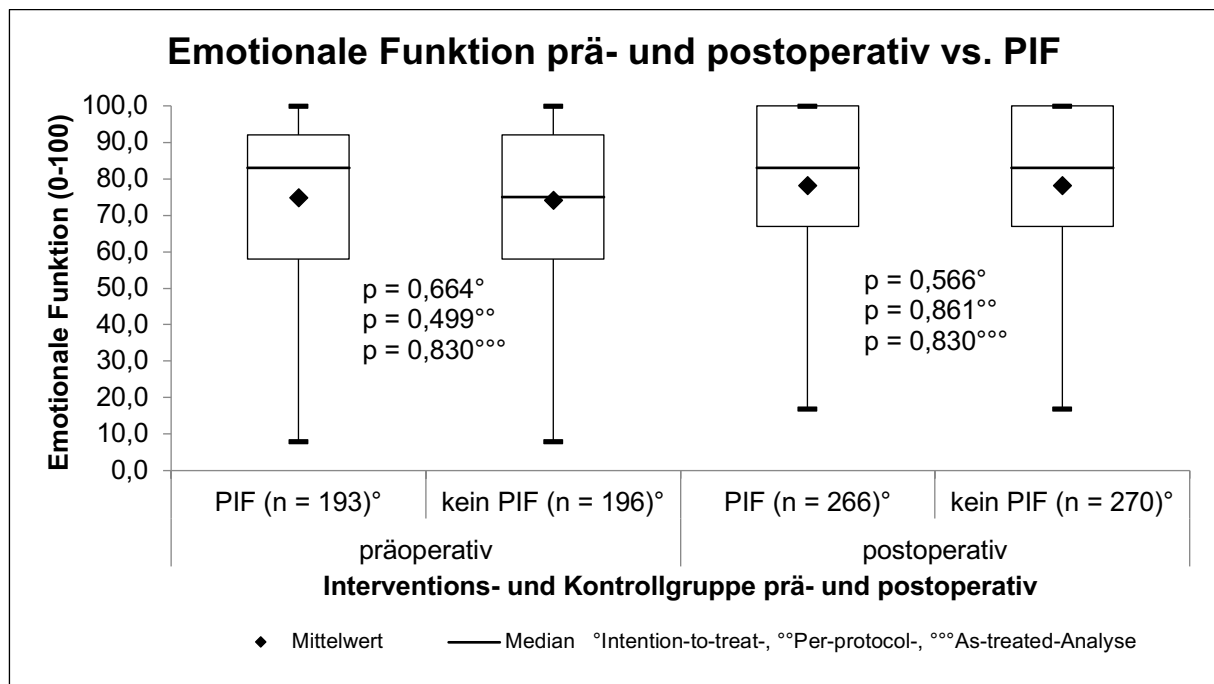


Abbildung 12: EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion (Funktions-Skala)

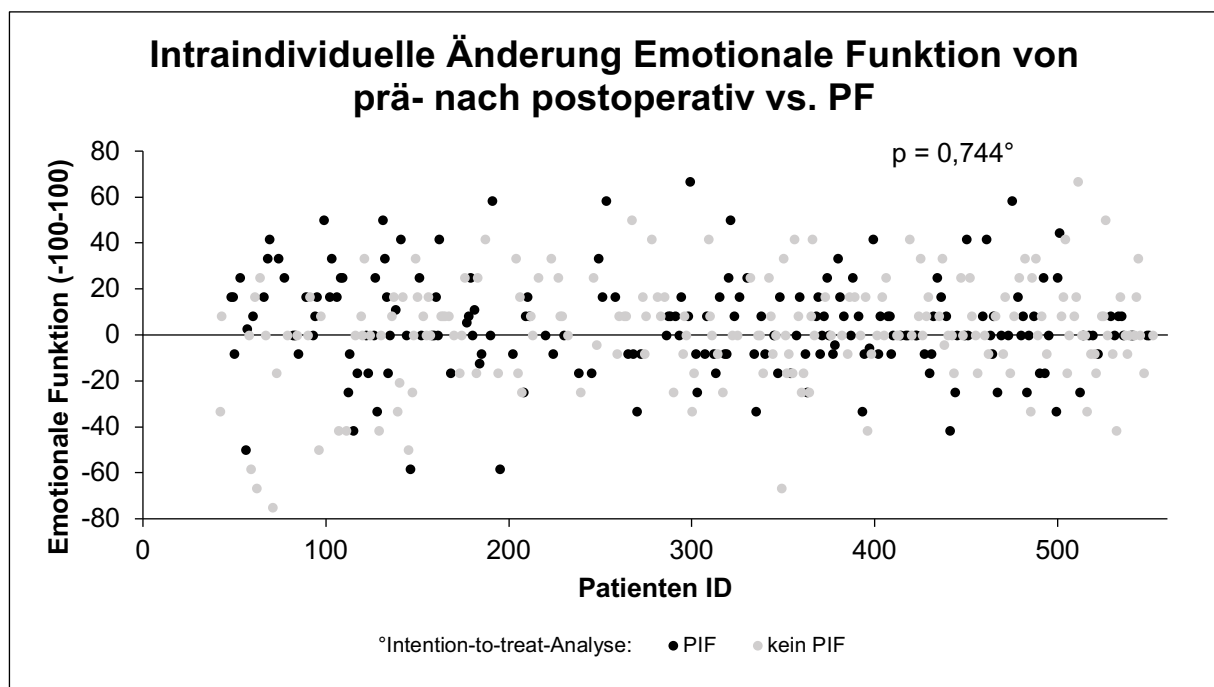
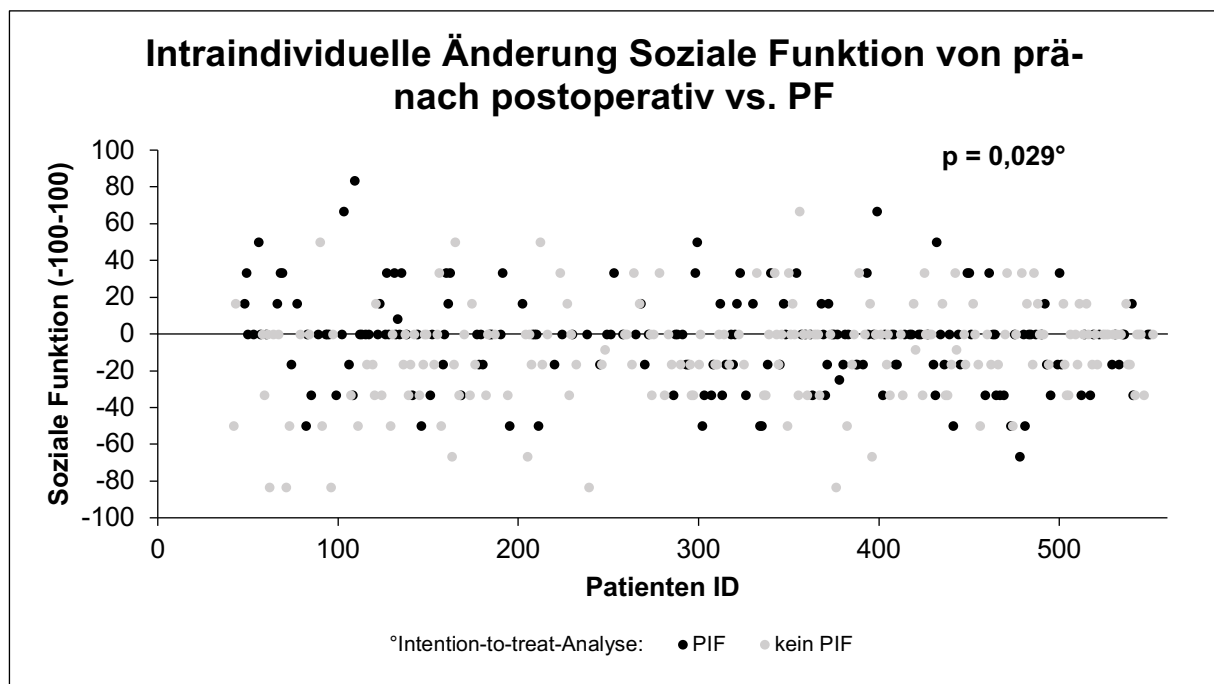
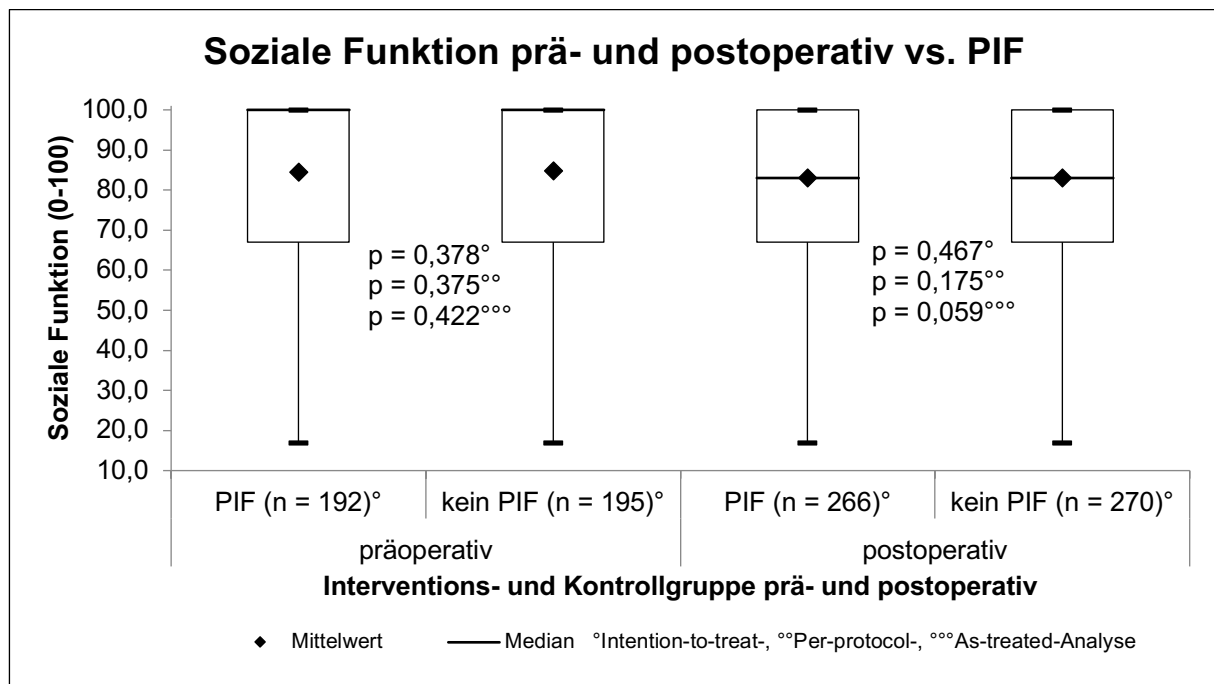


Abbildung 13: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Emotionale Funktion



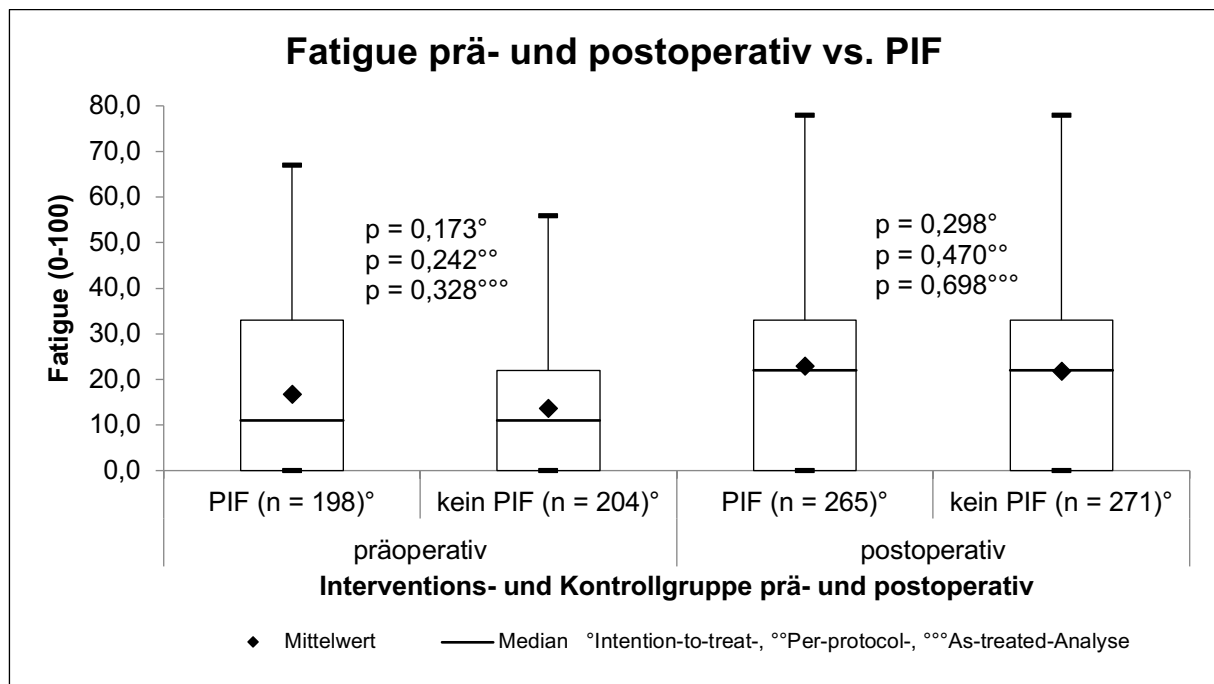


Abbildung 18: EORTC QLQ-C30 - Fatigue (Symptom-Skala)

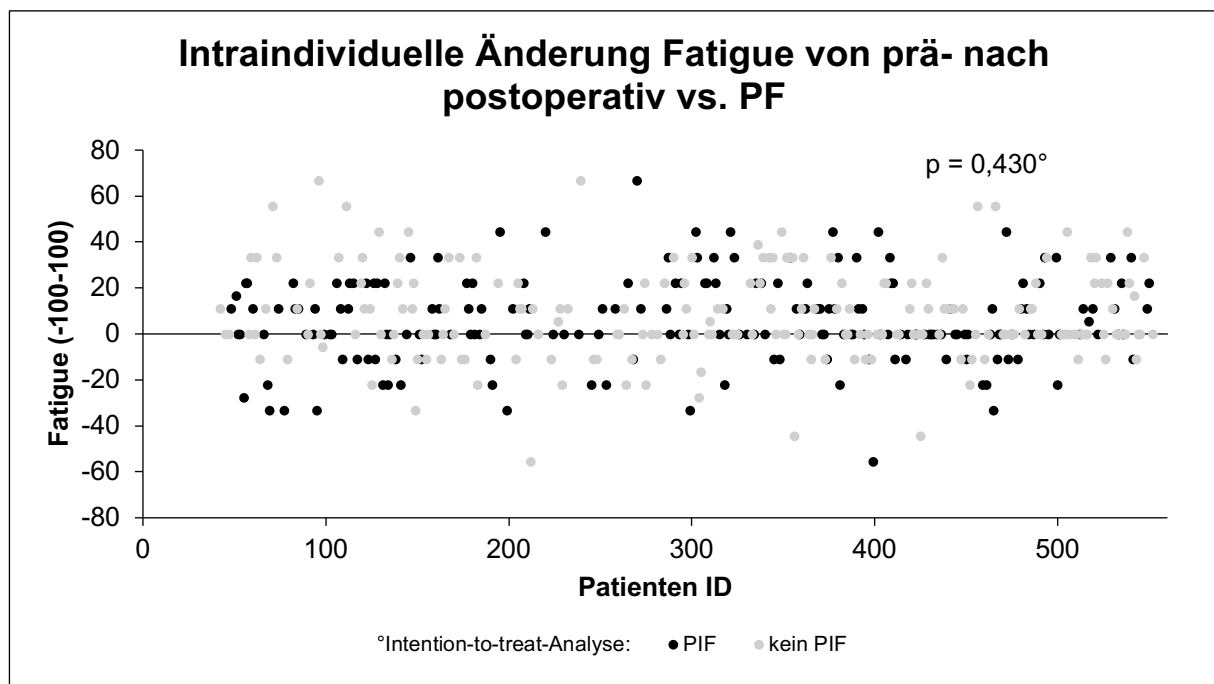


Abbildung 19: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Fatigue

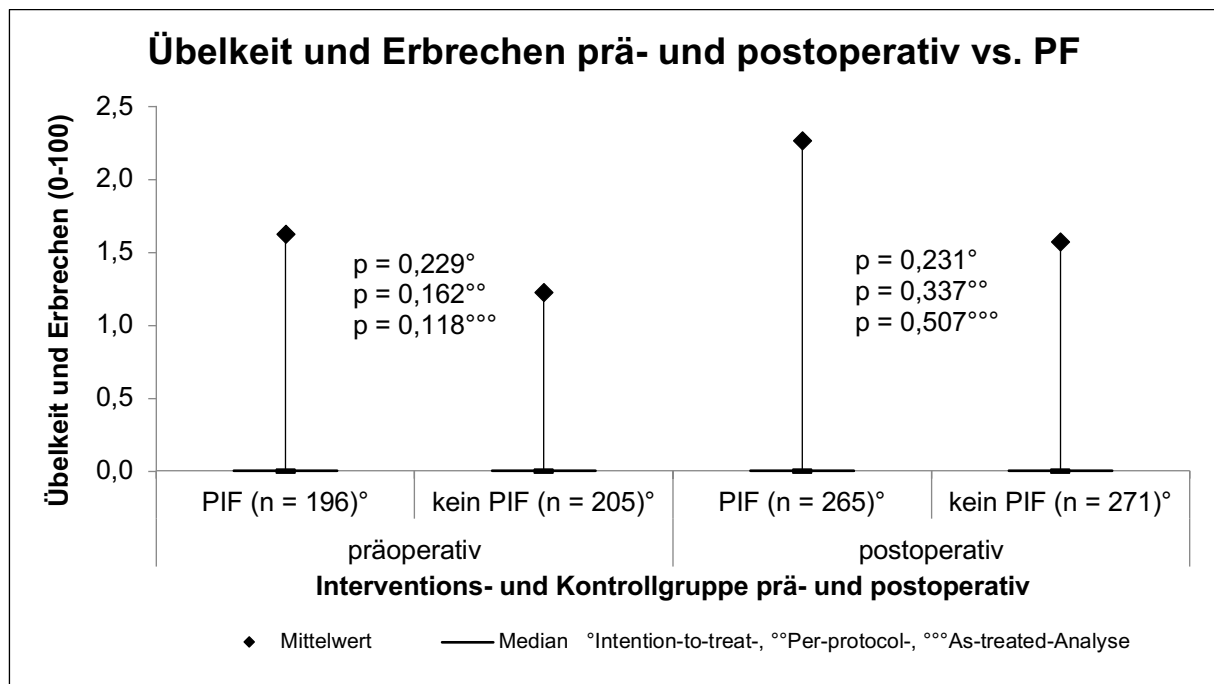


Abbildung 20: EORTC QLQ-C30 - Übelkeit und Erbrechen (Symptom-Skala)

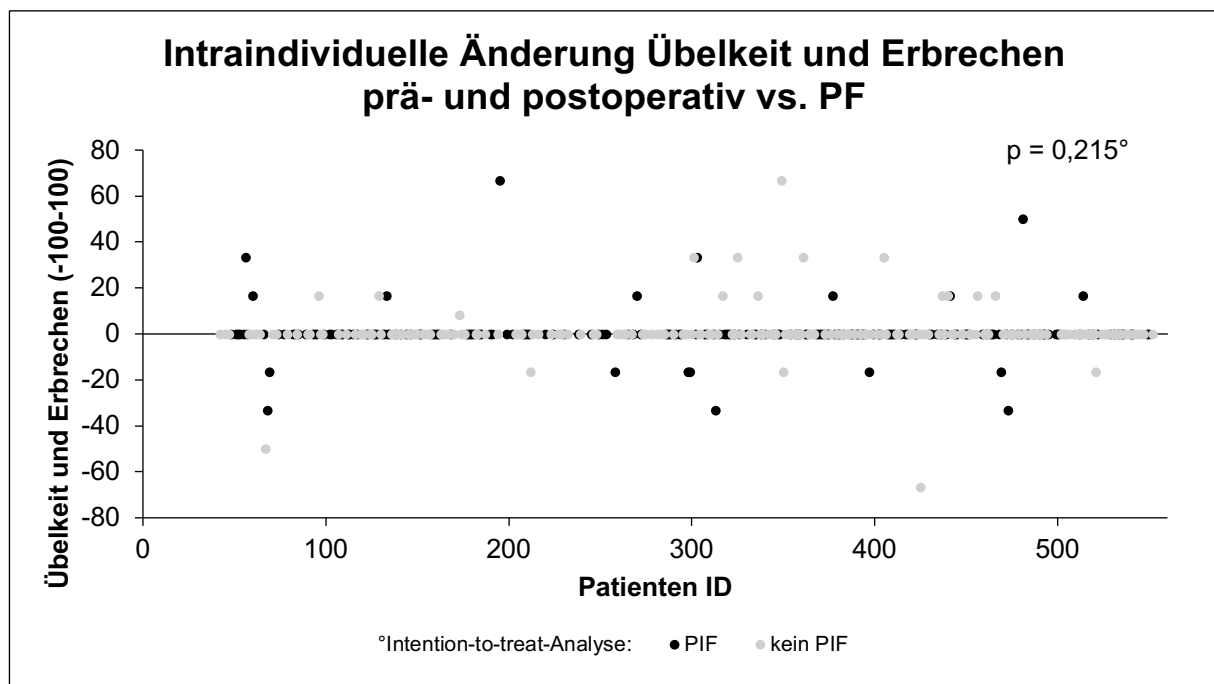
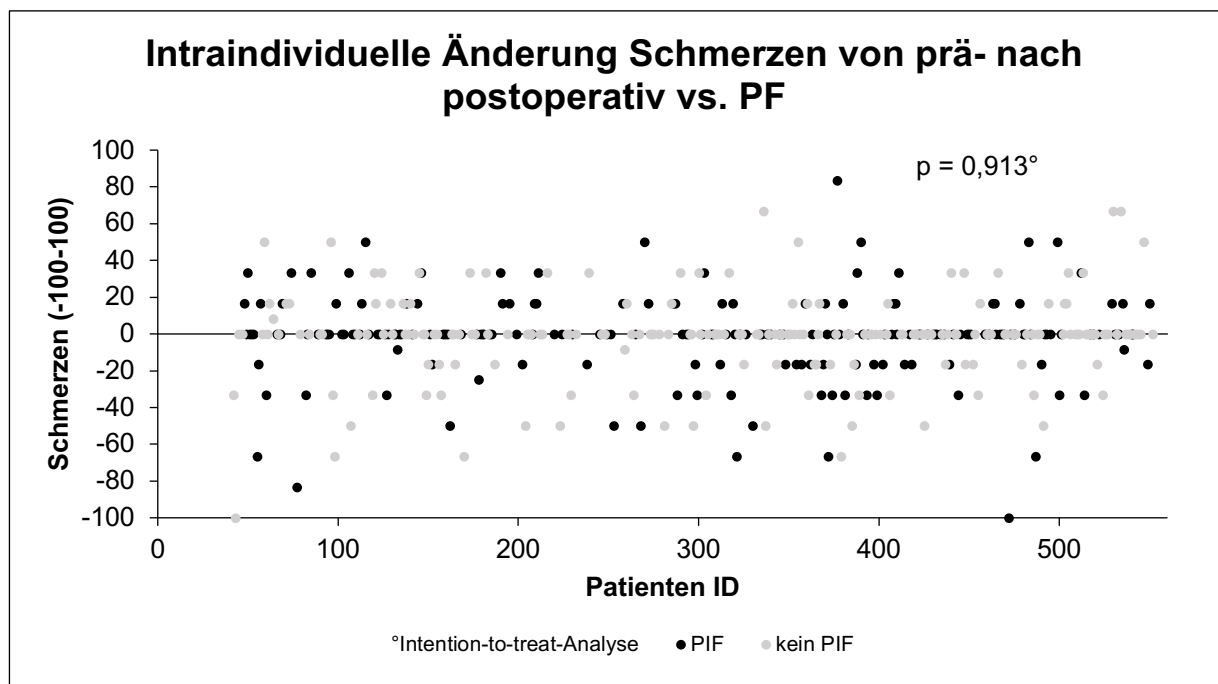
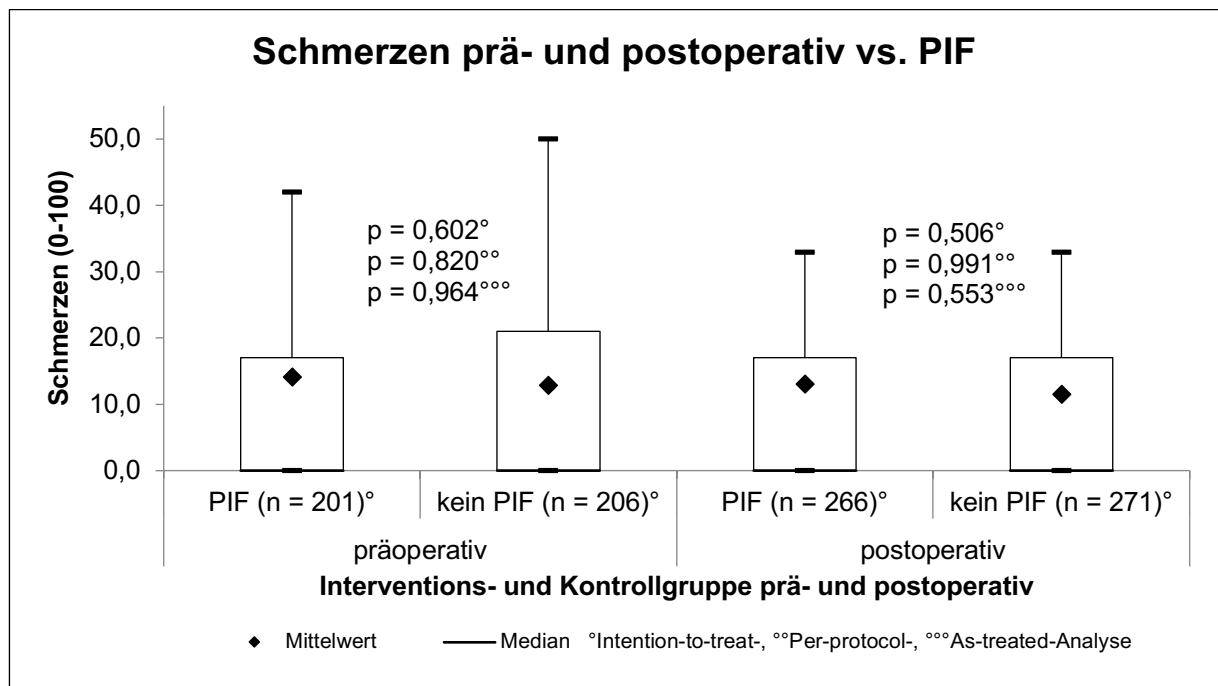


Abbildung 21: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Übelkeit und Erbrechen



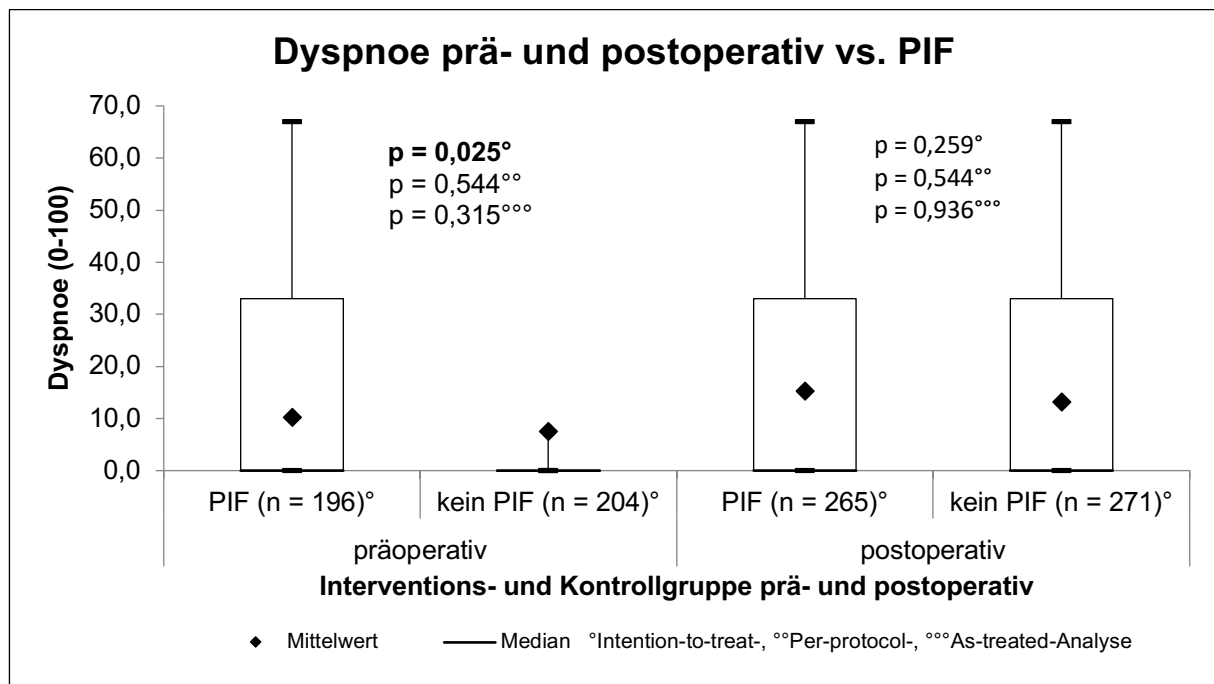


Abbildung 24: EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe (Symptom-Skala)

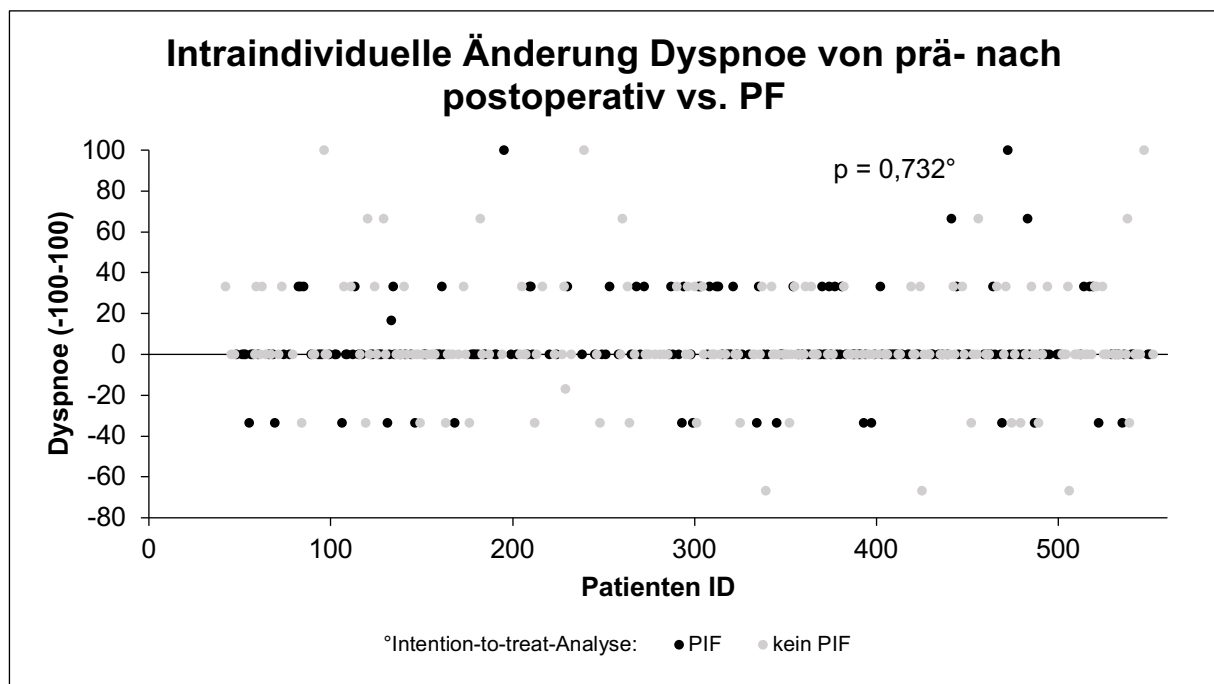
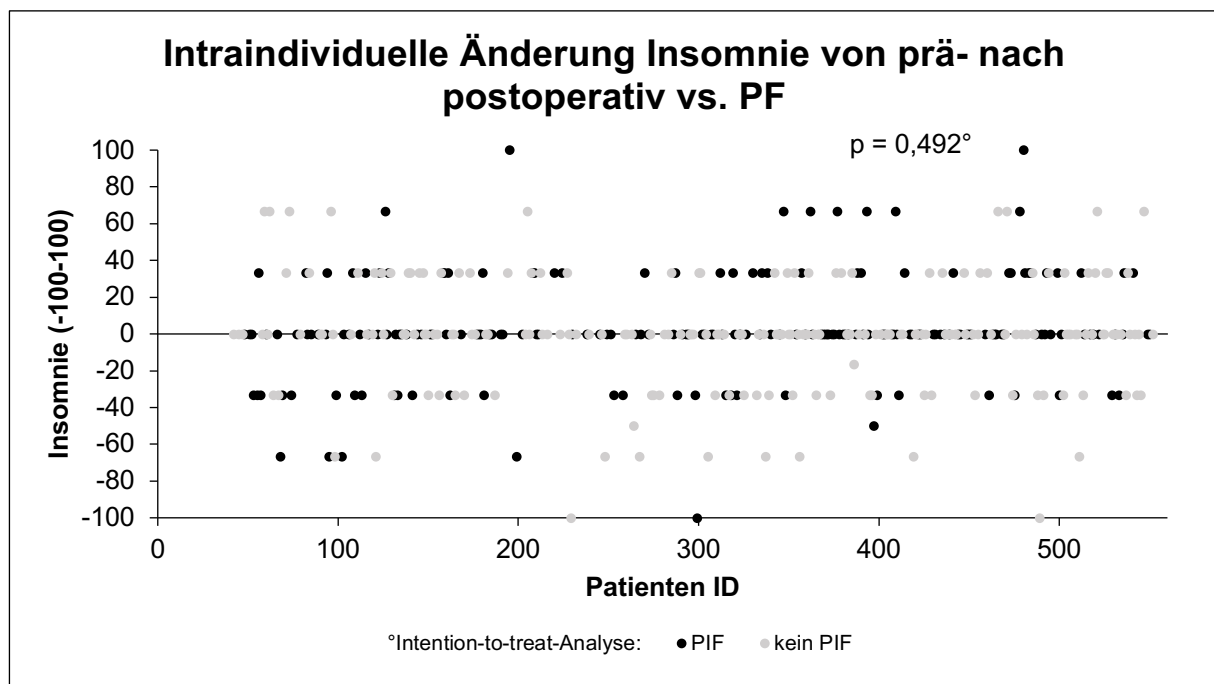
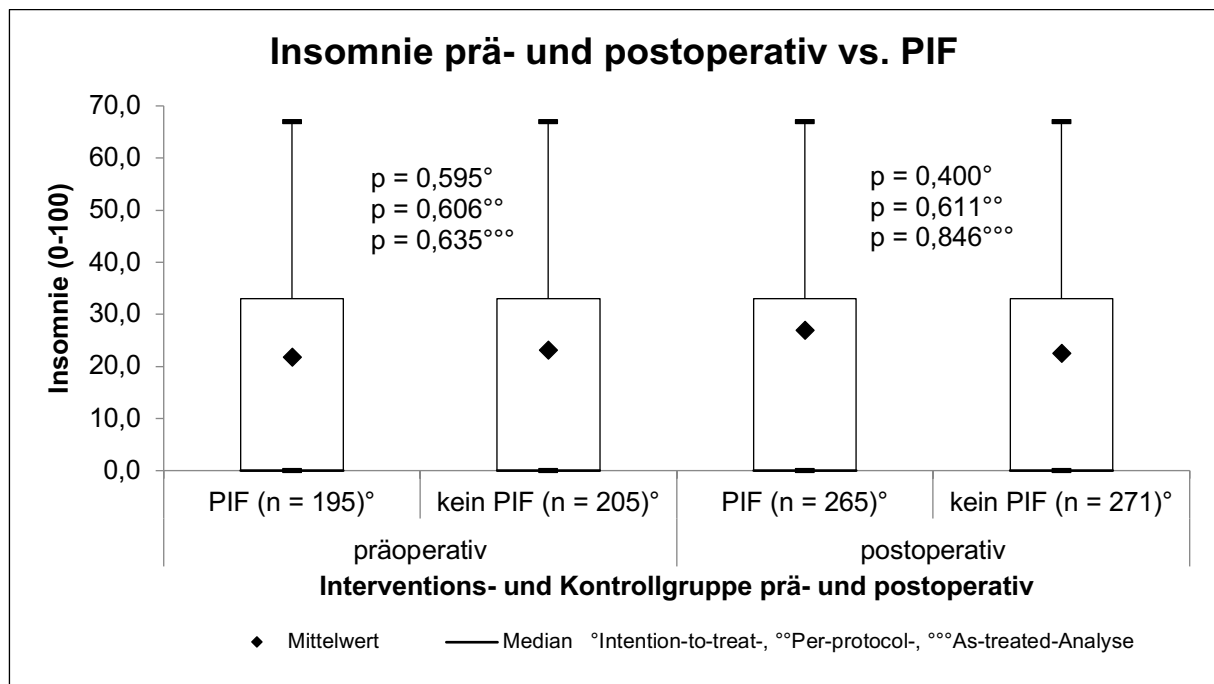
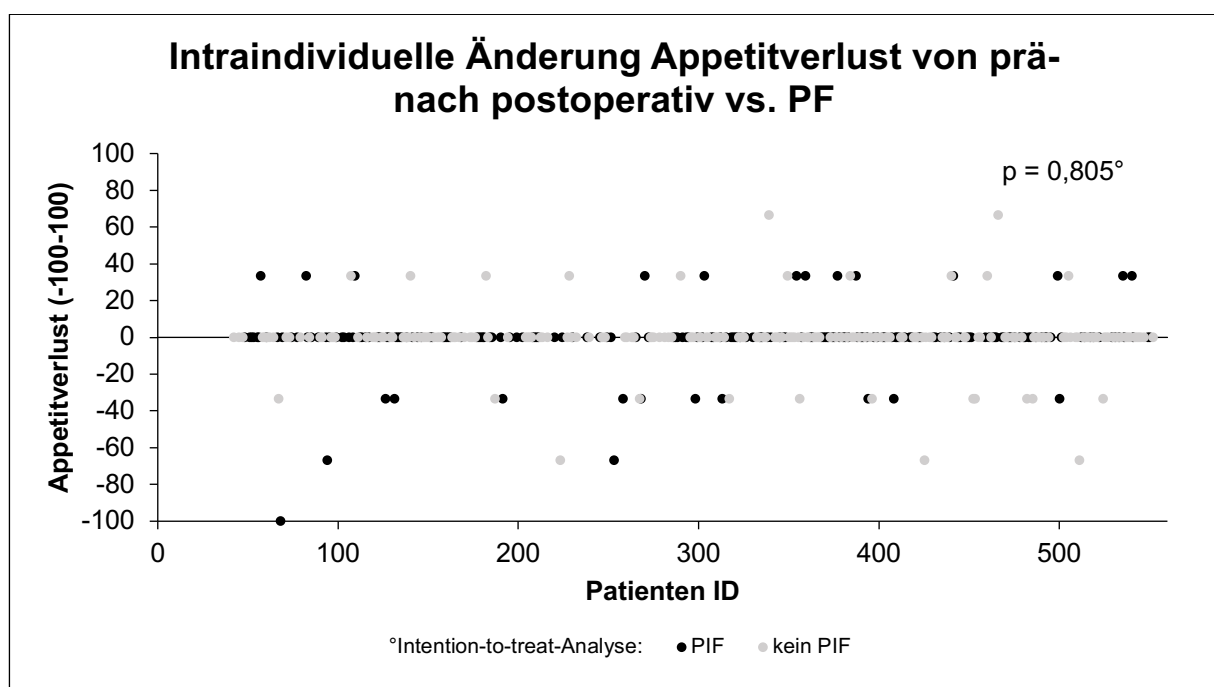
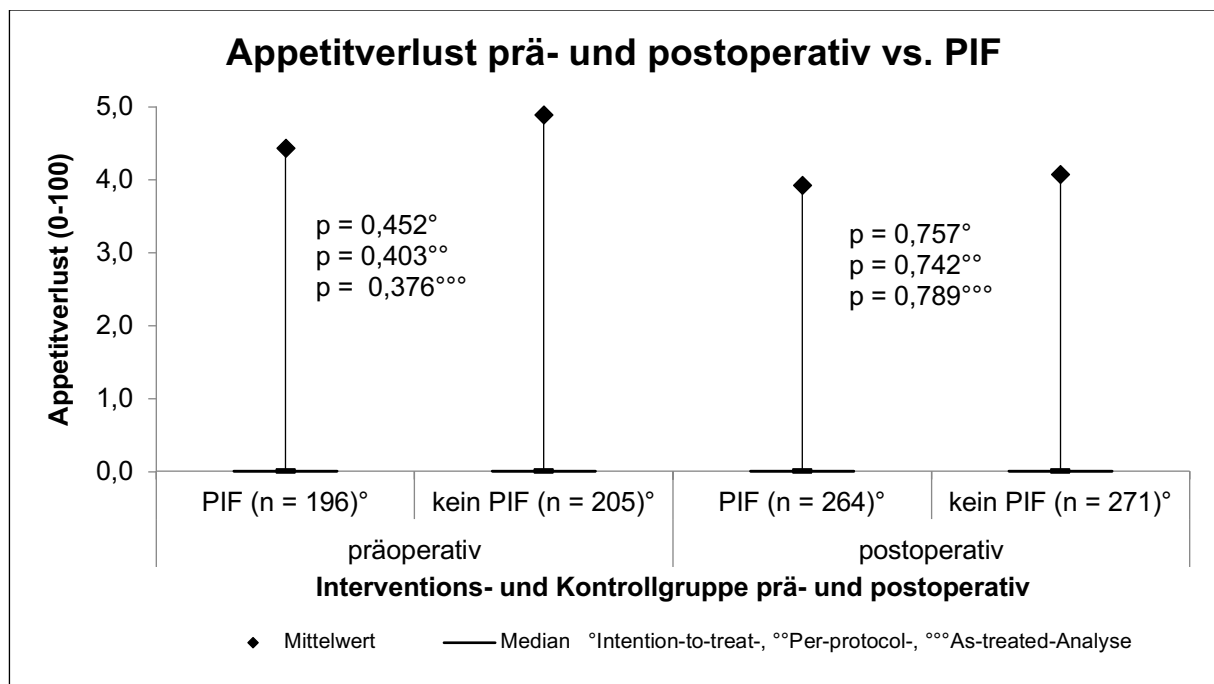


Abbildung 25: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Dyspnoe





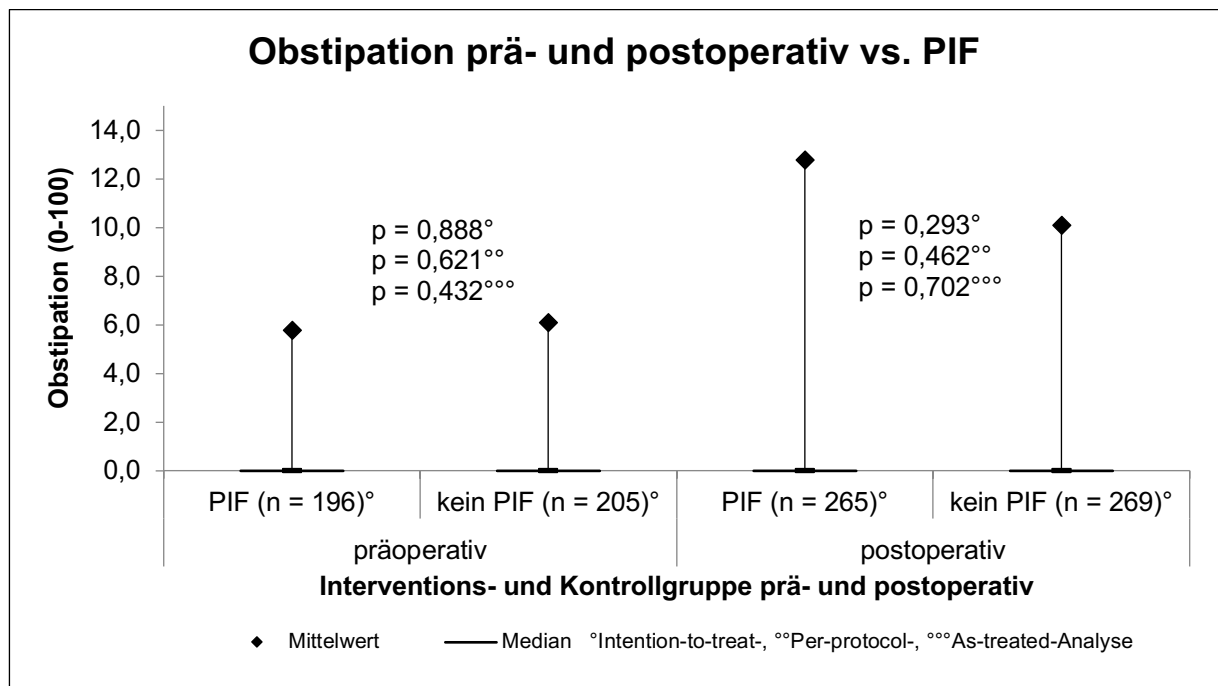


Abbildung 30: EORTC QLQ-C30 - Obstipation (Symptom-Skala)

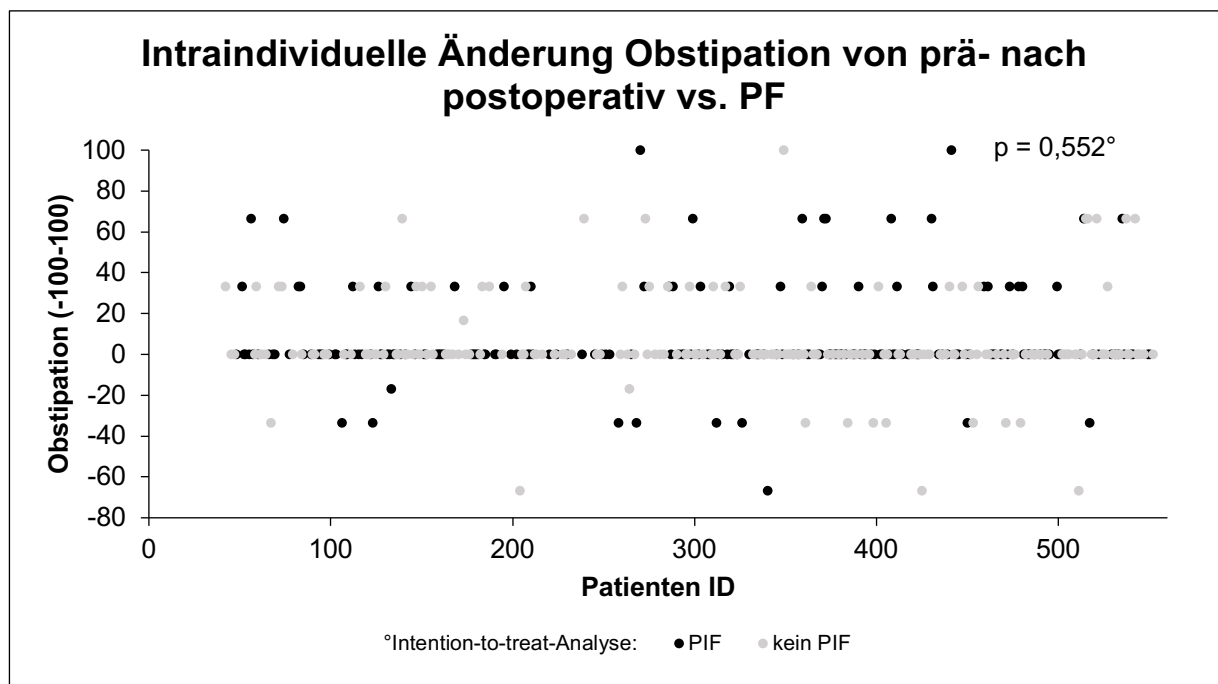


Abbildung 31: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Obstipation

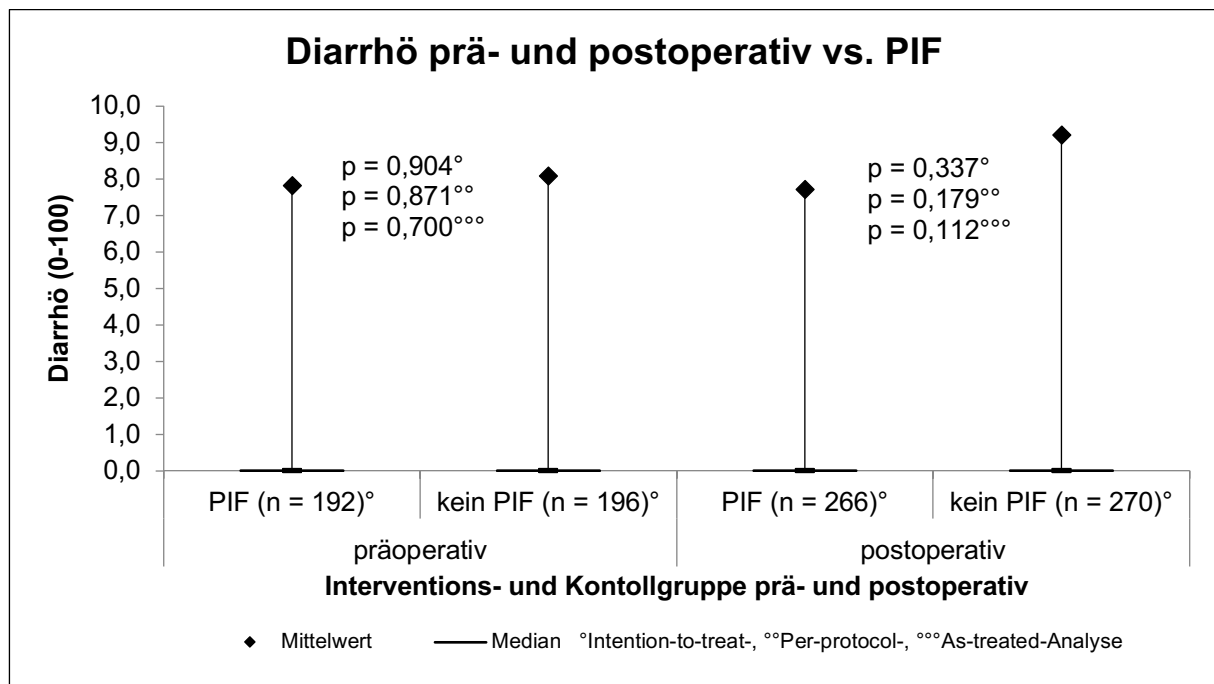


Abbildung 32: EORTC QLQ-C30 - Diarrhö (Symptom-Skala)

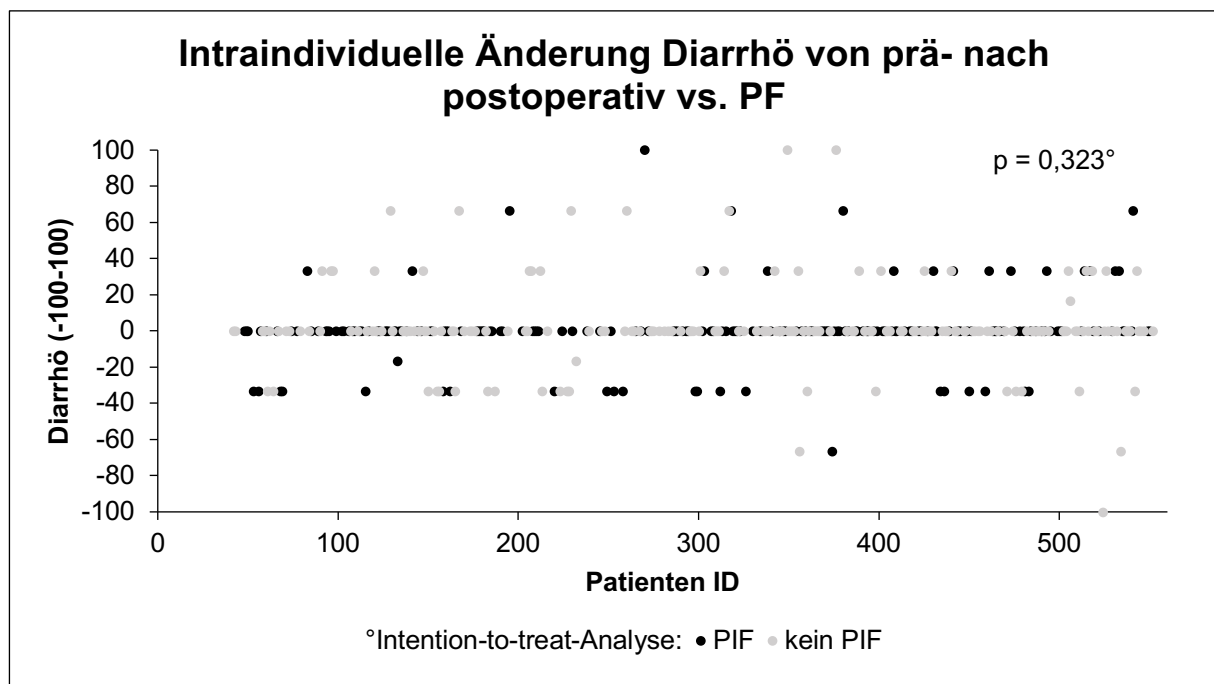


Abbildung 33: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Diarrhö

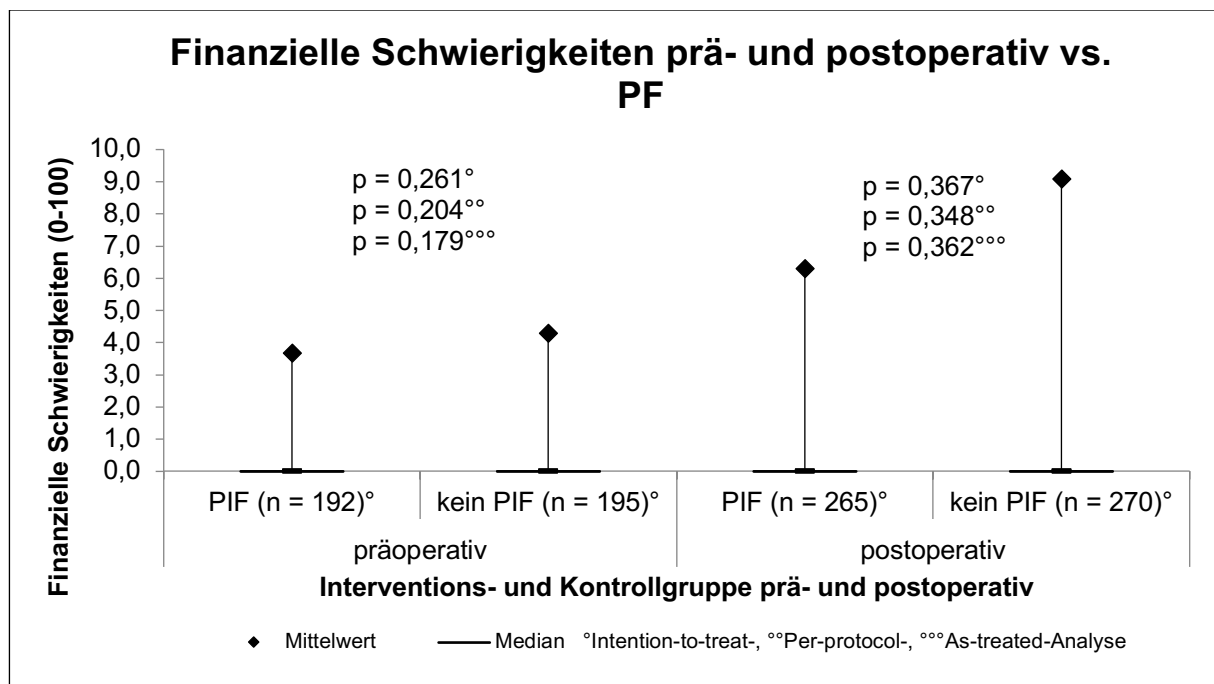


Abbildung 34: EORTC QLQ-C30 - Finanzielle Schwierigkeiten (Symptom-Skala)

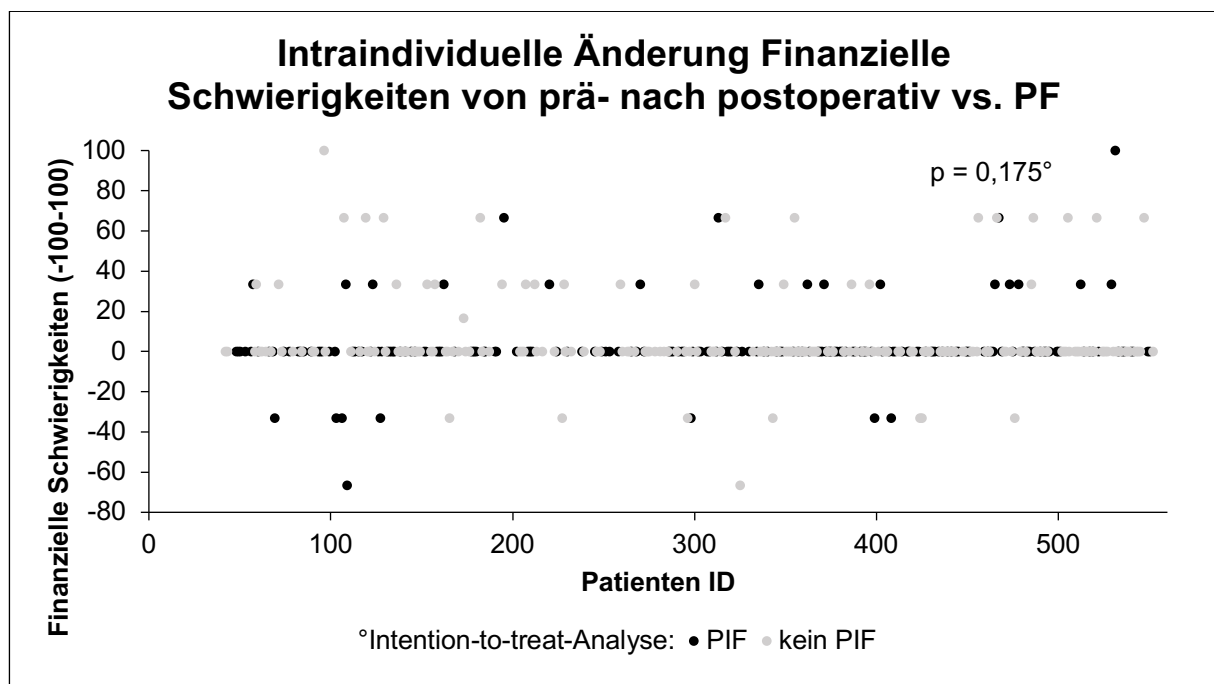


Abbildung 35: EORTC QLQ-C30 - Intraindividuelle Änderung Finanzielle Schwierigkeiten

11 EIGENVERÖFFENTLICHUNGEN

Ergebnisse dieser Dissertation sind in folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Posterbeitrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. in Stuttgart vom 15.-18. September 2021:

M. Neuberger, K. F. Kowalewski, V. Simon, F. Wessels, F. Siegel, T. S. Worst, N. Westhoff, J. von Hardenberg, M. Kriegmair, M. S. Michel, P. Honeck, P. Nuhn

The PELYCAN randomized, controlled trial (Peritoneal flap as lymphocele prophylaxis following robotic-assisted, laparoscopic radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection), Trials in Progress, Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

2. Präsentation eines Abstracts auf dem 38th Annual EAU Congress in Mailand am 12.03.2023:

Neuberger M., Kowalewski K-F., Simon V., Wessels F., Siegel F., Worst T.S., Westhoff N., Von Hardenberg J., Kriegmair M.C., Michel M.S., Honeck P., Nuhn P.

A0656: A randomized controlled adaptive design phase III trial comparing a peritoneal flap versus no flap for lymphocele prevention after robotic-assisted radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection: The PELYCAN study, Prostate Cancer, localised - Treatment, Robotic Surgical, European Association of Urology

3. M. Neuberger, K. F. Kowalewski, V. Simon, F. Wessels, F. Siegel, T. S. Worst, N. Westhoff, J. von Hardenberg, M. Kriegmair, M. S. Michel, P. Honeck, P. Nuhn

Peritoneal flap for lymphocele prophylaxis following robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with pelvic lymph node dissection: study protocol and trial update for the randomized controlled PELYCAN study, Trials 22, 236 (2021), doi.org/10.1186/s13063-021-05168-x

4. Neuberger M, Kowalewski KF, Simon V, von Hardenberg J, Siegel F, Wessels F, Worst TS, Michel MS, Westhoff N, Kriegmair MC, Honeck P, Nuhn P. **Peritoneal Flap for Lymphocele Prophylaxis Following Robotic-assisted Radical Prostatectomy with Lymph Node Dissection: The Randomised Controlled Phase 3 PELYCAN Trial.** Eur Urol Oncol. 2023 Aug 3:S2588-9311(23)00152-9. doi: 10.1016/j.euo.2023.07.009. Epub ahead of print. PMID: 37543465.

12 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name, Vorname: Simon, Valentin
Geburtsdatum: 25.08.1995
Geburtsort: Lübeck

SCHULISCHER WERDEGANG

2002 - 2006 Grundschule, Kalandschule
2006 - 2015 Gymnasium, Johanneum zu Lübeck
29.06.2015 Abitur, Note 1,5

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2015/16 Beginn des Studiums dualer Studiengang Pflege an der
 Universität zu Lübeck
WS 2016/17 Medizin, Vorklinischer Studienabschnitt, an der Ruprecht-Karls-
 Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim
12.09.2018 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 1,0
2018 - 2021 Medizin, Klinischer Studienabschnitt, Ruprecht-Karls-Universität
 Heidelberg, seit WS 2019/20 Medizinische Fakultät Heidelberg
07.10.2021 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 2,0
18.11.2022 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 1,0

13 DANKSAGUNG

Den Mitarbeitenden der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim und Koautoren bin ich zu großem Dank verpflichtet. Allen voran bedanke ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Neuberger und Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Nuhn für die Überlassung des Themas und der exzellenten Möglichkeit, dieses zu bearbeiten, die Organisation und (operative) Umsetzung der PELYCAN Studie. Ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Patrick Honeck, Prof. Dr. Maximilian Kriegmair und Prof. Dr. med. Niklas Westhoff für die chirurgische Durchführung der Intervention sowie Univ.-Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel für die Bereitstellung der Klinik und Implementierung von klinischer Forschung in die Patientenversorgung. Ebenso bedanke ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Neuberger und Priv.-Doz. Dr. med. Karl-Friedrich Kowalewski, M. Sc. für Ihr stetiges fachliches Engagement, die immerwährende Gelegenheit zur Diskussion, das Vertrauen sowie die methodische und inhaltliche Beratung. Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meiner Freundin, Familie und meinen Freunden für das geduldige Zuhören und die moralische Unterstützung bedanken.

