

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Direktor
Prof. Dr. Markus Graefen

Vergleich von Patienten-Charakteristika bezüglich ihrer Zuführung zur RARP bzw. ORP

Dissertation

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

vorgelegt von:

Jochen Lenz
aus Hamburg

Hamburg 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 28.03.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thorsten Schlomm

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Dr. Ronald Simon

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	5
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.3 Diagnose des Prostatakarzinoms	8
1.3.1 Prostataspezifisches Antigen	8
1.3.2 Digital-rektale Untersuchung.....	9
1.3.3 Transrektaler Ultraschal.....	10
1.3.4 Stanzbiopsie der Prostata	10
1.4 Pathologie des Prostatakarzinoms	10
1.4.1 TNM-Klassifikation	10
1.4.2 Gleason-Score	11
1.4.3 Resektionsränder.....	13
1.4.4 Risikoklassifizierung nach D'Amico.....	13
1.5 Therapie des Prostatakarzinoms	14
1.5.1 Konservative Therapiemöglichkeiten	14
1.5.2 Operative Therapiemöglichkeiten.....	18
2. Material und Methoden.....	21
2.1 Studien Population.....	21
2.2 Methodik.....	21
2.3 Deskriptive Statistik.....	22
2.4 Univariable logistische Regressionsanalyse	22
2.5 Multivariable logistische Regressionsanalyse	22
2.6 Datenerhebung	23
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Deskriptive Statistik.....	24
3.1.1 Klinische Daten.....	24
3.1.2 Pathologische Daten.....	26
3.1.3 Intraoperative Daten.....	28
3.2 Logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage einer RARP.....	29
4. Diskussion	31
5. Zusammenfassung/Summary	36
6. Abkürzungsverzeichnis	37
7. Literaturverzeichnis	38
8. Anhang.....	51

9. Danksagung	55
10. Lebenslauf	56
11. Eidesstattliche Versicherung	58

1. Einleitung

Die radikale Prostatektomie ist u.a. Therapie der Wahl bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (PCa) und wird auch für lokal fortgeschrittene PCa eine der wichtigsten Optionen [1]. In den USA hat die Anzahl der durchgeführten Roboter-assistierten radikalen Prostatektomien (RARP) die der offenen retropubischen Prostatektomien (ORP) in den letzten zehn Jahren deutlich überholt [2]. Trotz dieser eindeutigen Präferenz für die RARP gibt es bisher keine randomisierten Studien, die die Vorteile einer RARP gegenüber einer ORP wissenschaftlich belegen [3]. Vorhandene bevölkerungsbezogene Daten zeigen kurzfristige Vorteile der RARP gegenüber der ORP, wie z. B. seltenere Bluttransfusionen, weniger Komplikationen und kürzere Verweildauer [4]. Zusätzlich scheint die RARP der ORP wenigstens gleichwertig [5], wenn nicht sogar besser [6] in Bezug auf die Resektionsränder zu sein. Andere Daten aus den USA bezweifeln allerdings den Vorteil bezüglich der langfristigen funktionellen Ergebnisse der RARP [7]. Außerdem werden die Häufigkeit und die Ergebnisse der pelvinen Lymphadenektomie (pelvic lymph node dissection PLND) während der RARP kontrovers diskutiert. Beispielsweise zeigte eine bevölkerungsbasierte Studie, dass Patienten einer RARP seltener lymphadenektomiert wurden und dabei die Zahl der entnommenen Lymphknoten geringer war als bei Patienten einer ORP [8, 9]. Innerklinische Untersuchungen verschiedener Institute hingegen deuten auf die Gleichwertigkeit beider chirurgischen Herangehensweisen hin [10, 11, 12]. Möglicherweise unterliegen Patienten der RARP einem Bias hin zu günstigeren individuellen und klinischen Charakteristika [6, 13].

Diese Arbeit untersucht individuelle, klinische, pathologische und chirurgische Parameter von Patienten, die 2013 in der Martini-Klinik einer RARP oder ORP unterzogen wurden unter der Hypothese, dass RARP-Patienten günstigere Charakteristika bieten als Patienten der ORP.

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden im Juli 2016 in *Urologia internationalis* publiziert [14].

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das PCa ist mit 15% der neu aufgetretenen Krebserkrankungen nach dem Bronchialkarzinom (16,7%) weltweit die zweithäufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Es ist für 6,6% der weltweiten krebsbedingten Todesfälle verantwortlich. Es liegt damit an fünfter Stelle

hinter Bronchialkarzinom (23,6 % der krebbsbedingten Todesfälle), hepatozellulärem Karzinom (11,2%), Magenkarzinom (10,1%) und den kolorektalen Karzinomen (8,0%). Die Inzidenz des PCa unterliegt weltweit großen Schwankungen. Die Unterschiede liegen im Bereich des 25-fachen. In der Region Süd-Zentralasien liegt sie beispielsweise bei 4,5 Neuerkrankungen pro 100.000, in Australien und Neuseeland bei 111,6 Neuerkrankungen pro 100.000. 70% der neuauftretenden PCa fallen auf die Industrieländer. Ferlay et al. erklären dies u.a. durch den breiten Einsatz des PSA (prostataspezifisches Antigen)-Screenings in diesen Ländern. Die Mortalitätsraten unterliegen geringeren Schwankungen (im Bereich des 10-fachen). In Ländern mit einem großen Bevölkerungsanteil afrikanischer Abstammung liegt sie alters-standardisiert bei bis zu 29 Todesfällen pro 100.000, in Süd-Zentralasien hingegen bei 2,9 Todesfällen pro 100.000 [15].

In Deutschland ist das PCa mit 25,3% der Krebsneuerkrankungen der häufigste Krebs des Mannes. Es folgen das Bronchialkarzinom (13,7%) und die kolorektalen Karzinome (13,4%). 2012 waren es 63,710 Neuerkrankungen [16]. Bis ins Jahr 2003 stiegen die Zahlen der Neuerkrankungen an, blieben bis 2008 konstant und sind seitdem leicht rückläufig. Das Robert-Koch-Institut (RKI) führt dies auf die zuerst steigende, zuletzt jedoch stagnierende Nutzung des PSA-Tests zurück. In den Jahren 2011 und 2012 lag das mediane Erkrankungsalter bei 71 Jahren. Das PCa wird daher oft als eine Erkrankung des älteren Mannes bezeichnet. Das Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre an einem PCa zu erkranken liegt für einen 35-jährigen Mann unter 0,1%, für einen 75-jährigen dagegen bei fast 6%. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und liegt der Wert für die 50-54-jährigen bei ca. 50 pro 100.000, erreicht er bei den 70-74-jährigen knapp 730 [16]. Studien zeigen, dass die Prävalenz durchaus höher ist. So wurde bei 42% von über 50-jährigen, die aus anderen Gründen verstarben bei Autopsien histologisch ein PCa nachgewiesen [17, 18].

Das PCa metastasiert vor allem lymphogen in die pelvinen, paraaortalen und retroperitonealen Lymphknoten und hämatogen vor allem in die (lumbale) Wirbelsäule [19, 20].

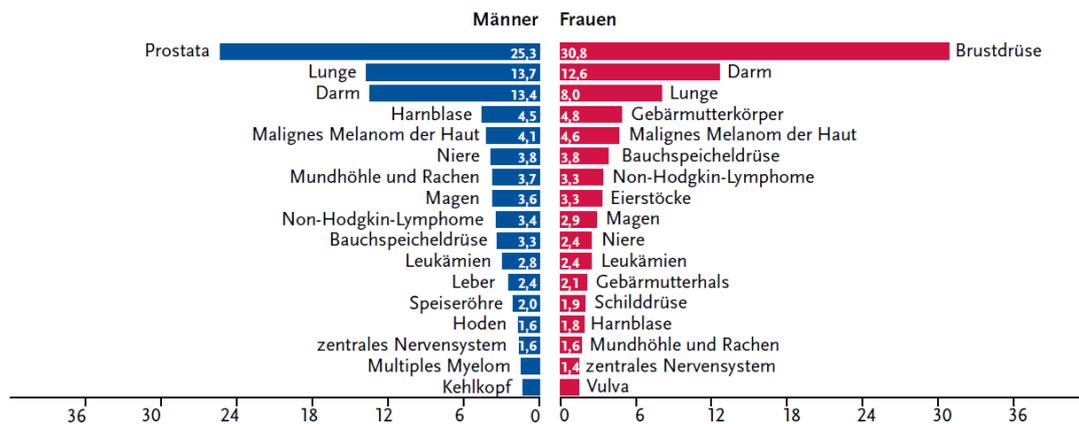


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [16]

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des PCa ist weitgehend ungeklärt. Verschiedene Faktoren scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Dazu gehören u.a. das Alter, die ethnische Zugehörigkeit, die familiäre Belastung, sowie exogene Faktoren. Wie bereits in 1.1 erwähnt ist einer der gesichertsten Risikofaktoren das (hohe) Alter. Die Prävalenz des PCa verdoppelt sich etwa alle 14 Jahre [21, 1]. Bei PCa in der Familienanamnese konnte in Meta-Analysen gezeigt werden, dass Verwandte ersten Grades eines PCa-Erkrankten ein bis zu 2,5-fach höheres Risiko haben selbst an einem PCa zu erkranken als die Normalbevölkerung. Dies zeigte sich insbesondere, wenn die Erkrankung früh, also bereits vor dem 60. Lebensjahr ausbrach oder der Erkrankte anstelle des Vaters der Bruder war. Eine weitere Steigerung des relativen Risikos bewirkte das Erkranken von zwei Personen aus der direkten Verwandtschaft. [22]. Dies lässt sich zum einen durch genetische Faktoren, also auch ähnliche Lebensumstände erklären. Hemminki et al. führen es auch darauf zurück, dass Familienangehörige betroffener einer Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen aufgeschlossener sind [23]. Zusätzlich zeigen Daten des nationalen U.S. Krebsinstituts National Cancer Institut (NCI) das um 2,4-fach höhere relative Risiko für Männer afro-amerikanischer Abstammung an PCa zu erkranken, als weiße Gleichaltrige [24]. Gleiches gilt für Männer afrikanischer Abstammung in der Karibik und im Vereinten Königreich. Wenigstens zum Teil ist dies auf einen genetischen Hintergrund zurückzuführen. Es konnten verschiedene Genloci identifiziert werden, die mit dem Entstehen eines PCa in Verbindung gebracht werden konnten [25]. Freedman et al. konnten zeigen, dass gerade diese Allele mit höherer Frequenz im Genom afrikanisch-stämmiger Menschen

vorkommen und somit einen Zusammenhang zum häufigeren Vorkommen des PCa herstellen [26]. Eine andere Studie konnte zeigen, dass sich die Risiken bei einer Migration u.U. an das dortige Risiko anpassen. Dies weist auf exogene Faktoren, wie z.B. ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren, als Risikofaktoren eines PCa hin [27, 1]. In Gebieten mit einem hohen Anteil von tierischen Fetten in der Nahrung konnte eine höhere Mortalität durch PCa-Fällen entdeckt werden. Hirayama hat schon 1979 gezeigt, dass vegetarische Japaner ein geringeres Risiko haben als ihre fleischverspeisenden Landsleute. Zudem hatten japanische Migranten ein signifikant höheres Risiko an PCa zu erkranken, wenn sie in die U.S.A. einwanderten und sich dem dortigen fettreichen Essverhalten anpassten [28]. Ob eine fleisch- und fettreiche und faserarme Ernährung die Entstehung eines PCa begünstigt ist allerdings noch umstritten [29, 30]. Ein zunächst vielversprechender präventiver Effekt von Vitamin E und Selen [31, 32] konnte in der SELECT-Studie allerdings widerlegt werden [33]. Eine wirksame Chemoprävention mit 5- α -Reduktase-Hemmern (wie z.B. Finasterid) konnte zwar nachgewiesen werden [34], ist aber in Deutschland noch nicht dafür zugelassen [1].

Weitere Risikofaktoren werden diskutiert, sind aber bisher nicht eindeutig und ausreichend untersucht. Dazu gehören u.a. der Body-Mass-Index (BMI), lokale entzündliche geschehen und Diabetes mellitus Typ 2 [35, 36]. Bei Typ 2-Diabetikern ist z.B. in Asien das relative Risiko ein PCa zu entwickeln erhöht, wohingegen bei Europäern und U.S. Amerikanern mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Risikoreduktion beobachtet wurde [37].

1.3 Diagnose des Prostatakarzinoms

Das PCa zeigt meist ein langsames Wachstum, sodass es sich erst spät klinisch manifestiert. Häufig so spät, dass viele PCa erst nach dem Tod diagnostiziert werden und nicht selbst Todesursache waren [38]. Mögliche erste Anzeichen insbesondere in späteren Stadien sind Dysurie, Hämaturie, Miktionsstörungen durch Obstruktion oder Schmerzen durch ossäre Metastasen. Das PCa wird daher meist durch laborchemische, apparative und invasive Methoden diagnostiziert [39, 1].

1.3.1 Prostataspezifisches Antigen

Das (PSA) ist einer der am häufigsten verwendeten Tumormarker, der zuerst in den 1970er Jahren beschrieben wurde [40]. Biochemisch gesehen handelt es sich beim PSA um ein

Glykoprotein, genauer um eine Serin-Protease. PSA wird sowohl von gesunden Prostatazellen, als auch von Zellen eines PCa produziert. Es ist in der Samenflüssigkeit als Enzym für die Viskosität wichtig [41]. In das Serum geht es im Falle einer gesunden Prostata nur in sehr geringen Mengen über. PCa-Zellen produzieren zwar weniger PSA, jedoch gelangt durch den Verlust bzw. die veränderte Architektur von Basalzellen und Basalmembran mehr PSA in das Serum [42]. Das PSA ist zwar organspezifisch, nicht jedoch tumorspezifisch. Weitere Gründe für einen erhöhten Serum-PSA-Wert sind z.B. eine benigne Prostatahyperplasie, eine Prostatitis, Manipulation an der Prostata (z.B. durch eine digital-rektale Untersuchung) [43]. Falsch niedrige PSA-Werte werden z.B. bei einer antiandrogenen Therapie mit 5- α -Reduktase-Hemmern gemessen [44].

Erhöhte PSA-Werte können Tumoren aufdecken, jedoch gibt es keinen Grenzwert, der direkt auf ein PCa hindeutet. Der PSA-Wert ist vielmehr im Verlauf zu bewerten. Ob ein PSA-Screening zur Früherkennung sinnvoll ist, ist umstritten, da die Mortalität dadurch nicht wesentlich beeinflusst wird, es aber die Gefahr einer Überbehandlung gibt [45]. Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfiehlt kein flächendeckendes Screening. So soll Patienten in Hausarztpraxen keine PSA-Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, wenn sie es nicht von sich aus ansprechen. Grundsätzlich kann ein PSA-Screening für Männer ab 45 Jahren durchgeführt werden. Die Intervalle der Kontrolluntersuchungen richten sich nach den gemessenen PSA-Werten. Bei Werten unter 1 ng/ml wird eine Kontrolle alle 4 Jahre empfohlen. Bei einem PSA von 1-2 ng/mL alle 2 Jahre, und bei Werten über 2 ng/mL soll jedes Jahr kontrolliert werden. Für Männer mit einem Alter von über 70 Jahren und einem PSA-Wert von < 1ng/mL wird eine weitere Kontrolle der PSA-Werte nicht empfohlen. Bei Werten von über 4ng/mL ist eine Biopsie der Prostata indiziert. Bei familiärer Belastung oder sprunghaften Anstiegen kann auch bei jüngeren Patienten und/oder niedrigeren Werten eine weitere Diagnostik vertreten werden [1]. Bei einem zu Grunde liegenden PSA-Grenzwert von über 4 ng/mL beträgt die Sensitivität 72,1%, die Spezitivität 93,2% und der positiv prädiktive Wert 25,1% [46]. Zur Verbesserung der Aussagekraft kann auch das Verhältnis von freiem und des gesamten PSAs, die sog. PSA-Ratio berechnet werden [47].

1.3.2 Digital-rektale Untersuchung

Anhand von Größe, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit kann mit Hilfe der digital-rektalen Untersuchen (DRU) einfach, kostengünstig und ohne große Belästigung für den

Patienten die Prostata beurteilt werden. Die Ergebnisse sind bei dieser Art der Untersuchung jedoch abhängig von der Erfahrung und Einschätzung des Untersuchers [48]. Auch bei niedrigen PSA-Werten kann ein auffälliger Tastbefund ein PCa aufdecken [49]. Die Leitlinie in Deutschland fordert bei jedem Verdacht eines PCa eine DRU. Außerdem fordert sie, in Einklang mit den Ergebnissen von Walsh et al., eine weitere Diagnostik bei positiver DRU trotz unauffälliger PSA-Werte [1]. Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiver Wert betragen für die DRU 53,2%, 83,6% und 17,8% [46].

1.3.3 Transrektaler Ultraschall

Mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls (TRUS) können u.a. die Prostatakapsel, die verschiedenen Zonen der Prostata, die Samenleiter und die Harnblasenwand dargestellt und beurteilt werden. Zudem können Größen und Volumina der gesamten Prostata und innerhalb der Prostata gelegener suspekter Areale geschätzt werden. PCa-Areale stellen sich in der Sonographie zumeist echoarm dar [50]. Mit Hilfe von Farbdoppler-Untersuchungen können hypervaskularisierte PCa-Gebiete dargestellt werden [51]. Laut einer Meta-analyse sind sowohl Sensitivität also auch Spezifität für das Nachweisen eines PCa eher gering. Die Sensitivität wurde dabei mit 49% und die Spezifität mit 57% angegeben. Zugleich beklagen die Autoren der Studie die mangelnde Datenlage und fordern weitere Untersuchungen [52].

1.3.4 Stanzbiopsie der Prostata

Wurde mit Hilfe von PSA-Werten, DRU oder TRUS der Verdacht auf ein PCa gestellt, sollten Biopsien entnommen und histologisch untersucht werden. Es wird empfohlen dabei TRUS-unterstützt 10 bis 12 Biopsien nach einem standardisierten Schema zu entnehmen. Gab es bei der DRU suspekter Areale, so kann auch digital-palpatorisch-unterstützt punktiert werden [53, 54].

1.4 Pathologie des Prostatakarzinoms

1.4.1 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des PCa erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer). Sie dient der Therapieplanung und der Prognoseabschätzung. Beurteilt werden dabei die Tumorausdehnung (T), der Lymphknotenbefall (Nodus=N) und

Metastasen (M) (siehe Tabelle 1). Die Einstufung kann anhand klinischer Kriterien, wie beispielsweise einer körperlichen Untersuchung, einer Bildgebung und laborchemisch, oder aber durch pathologische Befundung erfolgen. Den Buchstaben T, N und M wird dementsprechend das Präfix „c“ (clinical = klinisch) oder p“ (pathologisch) vorangestellt [55].

Stadium	Beschreibung
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen BPH (benigne Prostatahyperplasie) oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentaltumor).
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
T3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
M1b	Metastasen in den Knochen.
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC 2009 [55]

Ein PCa des Stadiums T1 oder T2 N0 M0 wird auch als lokal begrenztes PCa bezeichnet. Lokal fortgeschritten ist ein PCa im Stadium T3 oder T4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa genannt [1].

1.4.2 Gleason-Score

Mit Hilfe des Gleason-Score kann der Entdifferenzierungsgrad des Prostatagewebes im Rahmen einer PCa-Diagnostik mikroskopisch beurteilt werden. Entwickelt wurde er in der zweiten Hälfte der 1960er Jahre von dem Pathologen Donald F. Gleason in den U.S.A.. Material der Untersuchung sind entweder Prostatastanzbiopsien oder Gewebe der chirurgisch

entfernten Prostata. Die Abweichung der histologischen Architektur von gesundem Drüsengewebe wird mit Graden von „1“ bis „5“ angegeben. Grad 1 steht dabei für am besten differenzierte Tumoren und Grad 5 für die am schlechtesten differenzierten Tumoren. Der Gleason-Score wird nach folgendem Muster angegeben: Gleason-Score: „Wert 1“ + „Wert 2“ = Summe der beiden Werte. Bei Wert 1 handelt es sich um den Entdifferenzierungsgrad der häufigsten Zellpopulation und bei Wert 2 um den der zweithäufigsten [56, 57]. Auch knapp 50 Jahre nach der Entwicklung dient der Gleason-Score als wichtiger prognostischer Faktor und wird stetig weiterentwickelt [58].

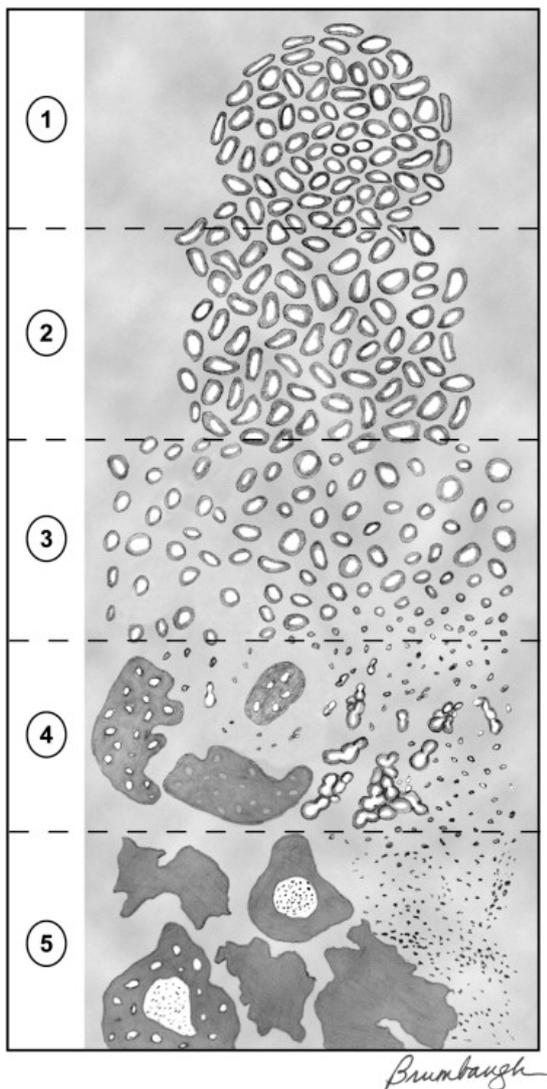


Abbildung 2:Schematische Darstellung histologischer Erscheinungsbilder nach dem Gleason-Score [58]

1.4.3 Resektionsränder

Nach der Entfernung des Tumors werden neben dem Gleason-Score auch die chirurgischen Schnittländer beurteilt und meist mit zusammen mit der TNM-Klassifikation angegeben. Mit „R“ wird ein etwaiger Residualtumor beschrieben (siehe Tabelle 2). Reichen Tumorzellen bis an den mit Tinte markierten Rand des Präparates und berühren ihn, ist davon auszugehen, dass Tumorzellen auch im Situs hinterblieben sind und das PCa somit nicht in toto reseziert wurde [59]. Swindle et al. konnten ein höheres Rezidivrisiko für Patienten mit positivem Tumorzellnachweis im Schnitttrand zeigen [60], sodass ein vollständiges Entfernen sämtlichen auch mikroskopischen Tumorgewebes angestrebt werden muss [1].

Bezeichnung	Beschreibung
Rx	Resektionsränder nicht beurteilbar
R0	Resektionsrand tumorfrei
R1	mikroskopisch Tumorgewebe, den Schnitttrand berührend
R2	makroskopisch Tumorgewebe, den Schnitttrand berührend

Tabelle 2: Einteilung der Resektionsränder [55, 59]

1.4.4 Risikoklassifizierung nach D'Amico

Die Risikoklassifizierung nach D'Amico dient der Einschätzung des Risikos im Verlauf ein PCa-Rezidiv zu entwickeln. In D'Amicos Studien wurde speziell das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (PSA-Anstieg) untersucht. Es konnten, entsprechend der Einteilung in die Risikogruppen deutliche Unterschiede bezüglich des biochemischen Rezidivs innerhalb von 10 Jahren gezeigt werden. Nach 10 Jahren waren 83% der Patienten mit niedrigem Risiko rezidivfrei, 46% der Patienten mit mittlerem Risiko und 29% der Patienten mit hohem Risiko. Eine Risikostratifizierung ist somit mit der Klassifizierung von D'Amico möglich [61]. Tabelle 3 zeigt die Einteilung des lokal begrenzten PCa in Risikogruppen nach D'Amico.

Niedriges Risiko:	PSA \leq 10 ng/mL und Gleason-Score 6 und cT-Stadium cT1c, cT2a
Mittleres Risiko:	PSA 10 ng/mL-20 ng/mL oder Gleason-Score 7 oder cT-Stadium cT2b
Hohes Risiko:	PSA $>$ 20 ng/mL oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Stadium cT2c

Tabelle 3: Risikoklassifizierung nach D'Amico [62, 1].

1.5 Therapie des Prostatakarzinoms

Je nach Ausbreitung und Stadium des PCa gibt es unterschiedliche therapeutische Strategien. Hierzu zählen zum einen konservative, wie z.B. „Active Surveillance“, „Watchfull Waitung“, Chemo- bzw. Hormontherapie oder Bestrahlung, zum anderen chirurgische Vorgehensweisen. Die Wahl des entsprechenden Therapiekonzepts sollte in Einbeziehung des Alters, der Tumorcharakteristika, Begleiterkrankungen und des Patientenwillens nach einer ausführlichen Beratung über Risiken der einzelnen Methoden erfolgen [1].

1.5.1 Konservative Therapiemöglichkeiten

Active Surveillance

Die Idee der Active Surveillance (Aktiven Überwachung) basiert auf der Tatsache, dass viele PCa langsam wachsen und zu Lebzeiten klinisch inapparent bleiben (vgl. 1.1). Patienten mit einem geringen Risiko zu Lebzeiten ein klinisch fortschreitendes PCa zu entwickeln, sollen nicht radikal therapiert werden, sondern in regelmäßigen Abständen Kontrollen durchlaufen. Auf diese Weise sollen PCa entdeckt werden, die trotz einer geringen Risikoeinstufung schnell fortschreiten, sodass rechtzeitig eine kurative Therapie eingeleitet werden kann. Eine Übertherapie, bzw. die Inkaufnahme von therapeutischen Nebenwirkungen kann so gemindert werden [63]. Empfohlen wird Active Surveillance für Patienten mit folgenden Voraussetzungen [1, 64]:

- PSA-Wert \leq 10 ng/mL
- Gleason-Score \leq 6
- bei einem Gleason-Score von 3+4 kann im Rahmen von Studien Active Surveillance angewandt werden [63]

- cT1 und cT2a
- Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen
- ≤ 50 % Tumor pro Stanze

Laut Leitlinie soll während der Active Surveillance innerhalb der ersten zwei Jahre alle drei Monate eine PSA-Kontrolle und eine DRU durchgeführt werden. Ist nach zwei Jahren der PSA-Wert stabil genügt eine halbjährliche Kontrolle. Zudem sollte eine Befundkontrolle durch eine erneute Biopsie nach den ersten sechs Monaten erfolgen. Insgesamt sollten in den ersten drei Jahren Biopsien im Intervall von ein bis eineinhalb Jahre erfolgen. Bei stabilem Befund werden danach dreijährliche Re-Biopsien empfohlen [1].

Die Strategie der Active Surveillance sollte verlassen werden, wenn in den Kontrollen ein Verlassen der Einschlusskriterien festgestellt wird oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf < 3 Jahre verkürzt [63].

Watchfull Waiting

Das Watchfull Waiting (Beobachtendes Abwarten) ist ein palliativer Ansatz, der bei Patienten mit Komorbiditäten und einer geschätzten Lebenserwartung von unter zehn bis 15 Jahren angewandt wird. PSA-Wert oder T-Stadium sind nicht relevant, der Gleason-Score sollte jedoch ≤ 7 betragen. Palliativ interveniert werden sollte nur, wenn tumorbedingte Symptome auftreten [65].

Strahlentherapie

Neben der chirurgischen Prostatektomie zählt die Strahlentherapie zu den kurativen Therapieansätzen des lokal begrenzten PCa. In Bezug auf das biochemisch rezidivfreie Überleben ist die Strahlentherapie der Prostatektomie gleichwertig [66]. Die Bestrahlung des Tumors erfolgt entweder von außen durch die Haut (perkutane Bestrahlung) oder durch in die Prostata eingebrachtes radioaktives Material (Brachytherapie). Die Brachytherapie wird als High Dose Rate (HDR)-Brachytherapie oder als Low Dose Rate (LDR)-Brachytherapie angewandt. Die LDR-Brachytherapie nutzt sogenannte Seeds, die dauerhaft in der Prostata verbleiben und eine geringe Strahlung für einen langen Zeitraum aufrechterhalten. Für die HDR-Brachytherapie werden Strahlenquellen durch Hohlnadeln in die Prostataeingeführt und

nach erfolgter Bestrahlung wieder entfernt. Hierbei wird eine starke Strahlung über einen kurzen Zeitraum appliziert. Die Wirkung der Bestrahlung ist dosisabhängig, allerdings steigt mit zunehmender Strahlendosis auch das Risiko der Strahlen-Toxizität auf das umliegende Gewebe [67]. Unerwünschte Nebenwirkungen sind dabei z.B. Zystitis, Harn- und Stuhlinkontinenz, Proktitis und Impotenz. Diese Strahlen-Toxizität kann durch den Einsatz von 3D-geplanter Konformationsstrahlentherapie gesenkt werden. Durch eine dreidimensionale Planung und die Nutzung von Blenden (sog. Kollimatoren) kann die ungewollte Bestrahlung von Nachbarorganen minimiert und die Bestrahlung besser auf das Tumorgewebe fokussiert werden. Die sog. Intensitätsmodulierte Radiotherapie kann die bestrahlte Region noch besser an irreguläre Strukturen anpassen und somit die Mitbestrahlung angrenzenden Gewebes mindern [68].

Hormonablativ Therapie

Die hormonablativ Therapie wird meist in palliativer Absicht bei Patienten mit metastasiertem PCa angewandt. Außerdem gibt es die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit lokalbegrenztem PCa der mittleren oder hohen Risikogruppe. Laut Leitlinie soll sie für Hoch-Risiko-Patienten angewandt werden und darf für Patienten mit mittlerem Risiko erwogen werden [1, 69, 70].

Zur hormonablativ Therapie gehören zum einen Orchiektomie, zum anderen die medikamentöse Therapie mit GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Blockern, LHRH (luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon)-Agonisten und Antiandrogenen. Aufgrund der häufigen und belastenden Nebenwirkungen der Testosteronblockade wird anstelle einer dauerhaften Therapie häufig die intermittierende Hormonablation angewandt. Sie ist bezüglich der Nebenwirkungen verträglicher, scheint aber keine schlechtere Wirkung als die dauerhafte antiandrogene Therapie zu haben. Genauere Daten zur Langzeitwirkung stehen aber noch aus. Zu den Nebenwirkungen zählen vor allem Hitzewallungen, Potenzstörungen, Osteoporose und Gynäkomastie [70].

Im Falle einer kastrationsresistenten Entwicklung kann eine Therapie mit Abirateron begonnen werden. Abirateron hemmt die Steroid-17 α -Hydroxylase und bewirkt dadurch eine extragonadale Hormonsuppression. Ein längeres progressionsfreies Überleben konnte für Abirateron in Kombination mit Prednisolon gegenüber alleiniger Prednisolontherapie

nachgewiesen werden [71]. Abirateron sollte daher Patienten angeboten werden, für die eine Chemotherapie noch nicht in Frage kommt [1].

Zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem PCa, deren Erkrankung trotz Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, kann Enzalutamid angewandt werden. Enzalutamid ist ein Androgenrezeptorblocker, für den ein längeres progressionsfreies Überleben und eine bessere Lebensqualität im Vergleich zu einem Placebo nachgewiesen werden konnte [72].

Chemotherapie

Eine Chemotherapie kommt für alle Patienten mit metastasiertem PCa in Betracht. Für Patienten in gutem Allgemeinzustand konnte für eine kombinierte Therapie aus Androgenablation und Chemotherapie mit Docetaxel ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben gegenüber alleiniger Hormontherapie nachgewiesen werden [73, 74, 75]. Daher ist sie bei diesen Patienten seit 2016 in Kombination mit einer Androgenablation als Erstlinientherapie empfohlen [1]. In Kombination mit Prednisolon ist für Docetaxel eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen [76, 77]. Vor dem Entschluss für eine Chemotherapie muss das Nebenwirkungsprofil und der voraussichtliche Nutzen in Bezug auf den Progress des PCa abgewogen werden.

Bei progredientem Verlauf trotz Docetaxeltherapie kann Cabazitaxel als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden. Das erhebliche Nebenwirkungsprofil ist jedoch zu beachten [1, 78].

Immuntherapie

Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem PCa ohne Nachweis viszeraler Metastasen kann eine Immuntherapie mit Sipuleucel-T angeboten werden. Sipuleucel-T besteht aus körpereigenen dendritischen Zellen, die außerhalb des Organismus mit dem Fusionsprotein PA2024 inkubiert wurden. Es wird als therapeutischer Krebsimpfstoff verwendet. Sipuleucel-T führt weder zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit noch zu einer biochemischen oder bildgebenden Remission. Ihm konnte allerdings eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden [79].

Weitere Therapieoptionen

Andere Therapieoptionen wie z. B. HIFU (hochintensiver fokussierter Ultraschall) sollen nur in experimentellen Einzelfällen in Betracht gezogen werden. Kryotherapie oder Hyperthermie werden laut Leitlinie momentan aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht empfohlen [1].

1.5.2 Operative Therapiemöglichkeiten

Die radikale Prostatektomie ist Therapie der Wahl bei lokal begrenztem PCa und verfolgt einen kurativen Ansatz, unabhängig von der jeweiligen Risikoeinstufung. Zur Anwendung kommen offene und minimalinvasive Verfahren. Zu den offen-chirurgischen Verfahren zählen die offene perineale Prostatektomie und die häufiger angewandte offene retropubische Prostatektomie (ORP). Minimalinvasiv sind die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) und die roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP).

Ziel aller genannten chirurgischen Ansätze ist die Heilung des Patienten. Dazu muss die Prostata unter Erhalt von Harnkontinenz und erektiler Funktion vollständig mit tumorfreien Resektionsrändern entfernt werden. Um die Harnkontinenz und die erektile Funktion zu erhalten muss ein – besser beide – neurovaskuläre Bündel erhalten werden. Die Entscheidung für bzw. gegen eine nerverhaltende Operation sollte von der Möglichkeit einer R0-Resektion abhängig gemacht werden. Bei hoher Wahrscheinlichkeit eine R1-Situation durch nerverhaltendes Vorgehen sollte in Absprache mit dem Patienten möglichst darauf verzichtet werden. Für R1-Resektionen konnten Swindle et al. eine höhere Rate an Rezidiven nachweisen [60]. Die deutsche Leitlinie nennt keine klaren Kontraindikationen, die EAU hingegen empfiehlt keine nerverhaltende radikale Prostatektomie bei hohem Risiko für extrakapsuläres Wachstum, d.h. bei T-Stadien cT3 und cT2c, Gleason-Score >7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite [1, 69].

Eine pelvine Lymphadenektomie soll je nach Risiko einer Lymphknotenmetastasierung durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem geringen Risiko, d.h. T-Stadium cT1c und PSA <10 und Gleason ≤ 6 kann auf eine PLND verzichtet werden. Im Falle einer PLND sollen mind. zehn Lymphknoten entfernt werden [1]. Diese Anzahl stellt einen Kompromiss dar, da eine große Zahl entnommener Lymphknoten zum einen das Entdecken einer

Lymphknotenmetastasierung erleichtert (und somit auch den Therapiestart beschleunigt), zum anderen jedoch mit einem höheren intra- und postoperativem Risiko einhergeht [80, 81].

Für eine Lymphadenektomie bei lokal fortgeschrittenem PCa fehlt z.Z. die Evidenz. Allerdings scheint sie zumindest bei nur einem positiven Lymphknoten durchaus kurativ sein zu können. Außerdem soll eine etwaige adjuvante Therapie nur bei Lymphknotenmetastasen angewandt werden, sodass eine Lymphadenektomie hierfür den Anhalt geben könnte. Eine klare Indikation wird von der Leitlinie aufgrund der mangelnden Datenlage nicht gestellt [1]. Ist die Indikation gestellt, soll eine extendierte Lymphadenektomie der folgenden Lymphknotenstationen erfolgen: Lymphknoten entlang der Vena iliaca externa, der Arteria iliaca interna und in der Fossa obturatoria. Zudem sollten die präsakralen Lymphknoten medial der A. iliaca interna mit entfernt werden [1, 82].

Offene radikale Prostatektomie

Nachdem bereits Anfang der 1900er Jahre perineal radikal prostatektomiert wurde, propagierte Millin ab 1945 die ORP. Insbesondere die Risiken der vesikorektalen Fisteln und Stuhlinkontinenz wollte er damit reduzieren [83]. Aber auch die ORP konnte sich zunächst nicht durchsetzen. Insbesondere die hohe Rate an Harninkontinenz und dauerhafter erektiler Dysfunktion sorgten bis in die 1980er Jahre dafür, dass die ORP selten angewandt wurde. Im Jahr 1980 wurden nur 7% der Patienten mit lokalem PCa operiert. Nachdem 1981 das neurovaskuläre Bündel (per Zufall) entdeckt wurde konnten Walsh et al. bereits 1982 die erste nerverhaltende ORP durchführen. In den folgenden Jahren führte, dies und weitere Neuerungen der chirurgischen Technik zu einer breiteren Akzeptanz der ORP als operative Therapie des PCa [84].

Roboter-assistierte radikale Prostatektomie

Nachdem Schluesser et al. 1992 erstmalig die LRP durchführten wurde die Operationstechnik in den folgenden Jahren verbessert und konnte sich in manchen Kliniken gegenüber der ORP etablieren [85, 86]. Die LRP hat einige Vorteile gegenüber der ORP. Dazu zählen z.B. geringerer intraoperativer Blutverlust, kürzere Krankenhausverweildauer [87]. Deutlich wurden jedoch auch die Schwierigkeiten, die sich aus diesem Zugangsweg ergaben. Gefordert sind Operateure insbesondere in Bezug auf die anatomische Darstellung und das chirurgische Nähen und Knoten unter laparoskopischen Bedingungen im kleinen Becken. Aus diesem

Grund testeten Binder und Kramer im Jahr 2001 die RARP. Durch computer-unterstütztes Skalieren von Bewegungen, dreidimensionale Sicht, Filtern von Zittern u.v.m. konnte sich die RARP gegenüber der LRP durchsetzen und zeigt z.B. in Hinsicht auf Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion bessere Ergebnisse [88]. In den U.S.A. hat die RARP bereits die ORP als die am häufigsten genutzte Operationsmethode verdrängt, in Europa ist ein ähnlicher Trend abzusehen [89, 69].

In der Martini-Klinik wird das da Vinci® Surgical System von Intuitive Surgical, Inc aus Sunnyvale, CA in den U.S.A. verwendet. Der Operateur sitzt dabei unsteril an einer Konsole im Operationssaal. Seine Handbewegungen können mit allen Freiheitsgraden des menschlichen Handgelenks an die Robotereinheit übertragen werden. Filter minimieren dabei Zittern und ruckartige Bewegungen. Die Bewegungen werden dabei der vergrößerten dreidimensionalen Sicht angepasst. Ein Assistent und eine OP-Schwester stehen steril am Patienten und assistieren. Die Operationstechnik folgt dann dem Prinzip der LRP [89].

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse.

2.1 Studien Population

Die Daten dieser Arbeit entstammen der klinikeigenen Martini-Klinik-Datenbank. Ausgewählt wurden diejenigen Patienten mit Prostatakarzinom, die im Jahr 2013 entweder offen oder roboter-assistiert radikal prostatektomiert wurden. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum n=2017 Patienten von zehn verschiedenen Operateuren in der Martini-Klinik operiert. Patienten, deren persönliche oder klinische Daten unvollständig waren wurden exkludiert (n=97). Es ergab sich daraus eine Anzahl von n=1920 Patienten, die zur Auswertung herangezogen wurden.

2.2 Methodik

Aus der Datenbank wurden für jeden Patienten verschiedene sowohl präoperative, intraoperative, als auch postoperative Parameter ausgewählt. Diese Parameter wurden anschließend für die statistische Analyse herangezogen.

Es folgt eine Aufzählung der ausgewählten Parameter, ihrer Einheiten und ggf. ihrer Wertebereiche. Erfasst wurden:

- Alter bei Diagnose (Jahre): absolut und ≤ 59 ; 60-64; 65-68; ≥ 69
- Status der Krankenversicherung: Privat oder gesetzlich
- BMI (kg/m^2): absolut und ≤ 25 ; 25,1-29,9; ≥ 30
- Prostatavolumen (mL)
- PSA-Konzentration im Serum (ng/mL): absolut und ≤ 10 ; 10-20; >20
- Klinisches Tumorstadium: $\leq \text{cT2a}$; cT2b ; $\geq \text{cT2c}$
- Gleason-Score in der Biopsie: $\leq 3+3$; 3+4; 4+3; $\geq 4+4$
- Risikoklassifizierung nach D'Amico: niedrig; mittel; hoch
- Pathologisches Tumorstadium: $\leq \text{pT2}$; pT3a ; $\geq \text{pT3b}$

- Gleason-Score im Präparat: $\leq 3+3$; $3+4$; $4+3$; $\geq 4+4$
- Lymphknotenbefall: Nx; pN0; pN1
- Organüberschreitendes Tumorwachstum: bei $\geq pT3b$ und/oder pN1
- Beurteilung des chirurgischen Schnittrandes: Rx; R0; R1
- PLND durchgeführt: ja; nein
- Anzahl entfernter Lymphknoten
- Nerverhaltende Operation: bilateral; unilateral; keine Nerverhaltung
- Operationsdauer (min)
- Intraoperativer Blutverlust (mL)

2.3 Deskriptive Statistik

Um die empirischen Daten übersichtlich darzustellen und zu ordnen, wurden für metrische Parameter Mittelwert, Median und Interquartilsabstand (interquartile range IQR) errechnet. Für kategoriale Parameter wurden Häufigkeiten und Verhältnisse bestimmt. Zur Überprüfung der Signifikanz von Unterschieden in Mittelwerten bzw. Verteilungen wurde der t-Test für unabhängige Variablen und der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) angewendet. Die Studienergebnisse werden des Weiteren in Form von Diagrammen (siehe Kapitel 3.1) und Tabellen (siehe Anhang) veranschaulicht.

2.4 Univariable logistische Regressionsanalyse

Zur Überprüfung der Vorhersagbarkeit einer RARP wurden oben genannte Variablen zuerst einzeln in einer logistischen Regression analysiert. Die Aussagekraft der einzelnen Parameter wurde durch die Odds-Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall quantifiziert. Das Signifikanzniveau wurde mittels eines P-Wertes von $p < 0,05$ festgelegt.

2.5 Multivariable logistische Regressionsanalyse

Variablen, für die univariabel eine Signifikanz nachgewiesen konnte, wurden zusätzlich in einer multivariablen logistischen Regression analysiert.

Hier wurde für die Variablen PSA, BMI, Gleason-Score in der Biopsie, klinisches Tumorstadium, Alter und Krankenversicherungsstatus adjustiert.

Alle statistischen Tests und Berechnungen wurden mit Hilfe der Programmiersprache „R“ berechnet. „R“ wurde im „R Project“ von der „R Foundation“ entwickelt und kann online bezogen werden [90]. Es wurden stets zweiseitige Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwenden.

2.6 Datenerhebung

Die urologische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und die Martini-Klinik am UKE GmbH nutzen zur Dokumentation von Forschungsdaten das dafür zugelassene und auf dem FileMaker®-System basierende Datenbanksystem „UrolData“. In der Datenbank werden digital sämtliche Patientencharakteristika, Untersuchungsbefunde, operative Daten, histologische Befunde sowie Nachbeobachtungsdaten erfasst und sie ermöglicht den Datenexport zur wissenschaftlichen Auswertung. Die präoperativen Daten (Alter bei Diagnose, Krankenversicherungsstatus, BMI, Volumen der Prostata, PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score der Biopsie, D’Amico Risikoklassifikation) wurden im Rahmen der Erstvorstellung durch den aufnehmenden Arzt in die Datenbank eingegeben. Die operativen Daten, wie die gewählte Operationstechnik (ORP vs. RARP), Nerverhaltung, Schnellschnittergebnisse, PLND Durchführung, OP-Dauer und Blutverlust wurden durch den Operateur erfasst. Nach Eingang des endgültigen histopathologischen Befundes wurden diese durch die behandelnden Stationsärzte bzw. durch Dokumentationsassistenten ebenfalls in die Datenbank eingegeben (pathologisches Tumorstadium und Gleason-Score der Prostatektomie-Präparate, Organbegrenztes Wachstum, Lymphknotenbefunde). Im Falle fehlender Befunde wurden diese im Rahmen der Möglichkeiten durch wissenschaftliche Mitarbeiter recherchiert und nachgetragen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen dargestellt.

3.1 Deskriptive Statistik

Im Jahr 2013 wurden in der Martini-Klinik am UKE GmbH n=2.017 Patienten mit PCa radikal prostatektomiert. Für 97 von diesen 2.017 Patienten lagen keine vollständigen Datensätze vor, sodass für diese Arbeit die Daten von n=1.920 Patienten retrospektiv analysiert wurden. 70,1% der Patienten (n=1.345) wurden dabei einer ORP unterzogen, 29,9% dagegen einer RARP (n=575). Es wurden verschiedene Patienten-Charakteristika identifiziert, die zwischen RARP und ORP signifikant differierten.

3.1.1 Klinische Daten

RARP-Patienten hatten ein niedrigeres Durchschnittsalter als ORP-Patienten. Es betrug 63,6 Jahre, bei ORP-Patienten 64,4 Jahre. Die Mediane lagen bei 64,3 Jahre (RARP) und 65,1 Jahre (ORP). Der p-Wert betrug $p=0,02$.

Auch bezüglich des BMI konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein Unterschied zwischen einem Mittelwert von $27,2 \text{ kg/m}^2$ (RARP) und $26,6 \text{ kg/m}^2$ (ORP). Die Mediane lagen bei $26,6 \text{ kg/m}^2$ und $26,2 \text{ kg/m}^2$ bei einem p-Wert von 0,008. Zudem hatten 20,9% der RARP-Patienten einen BMI 30 kg/m^2 und darüber (n=129), von den ORP-Patienten waren es nur 13,1% (n=183). Der p-Wert lag dabei bei $p<0,001$. (siehe Abbildung 3)

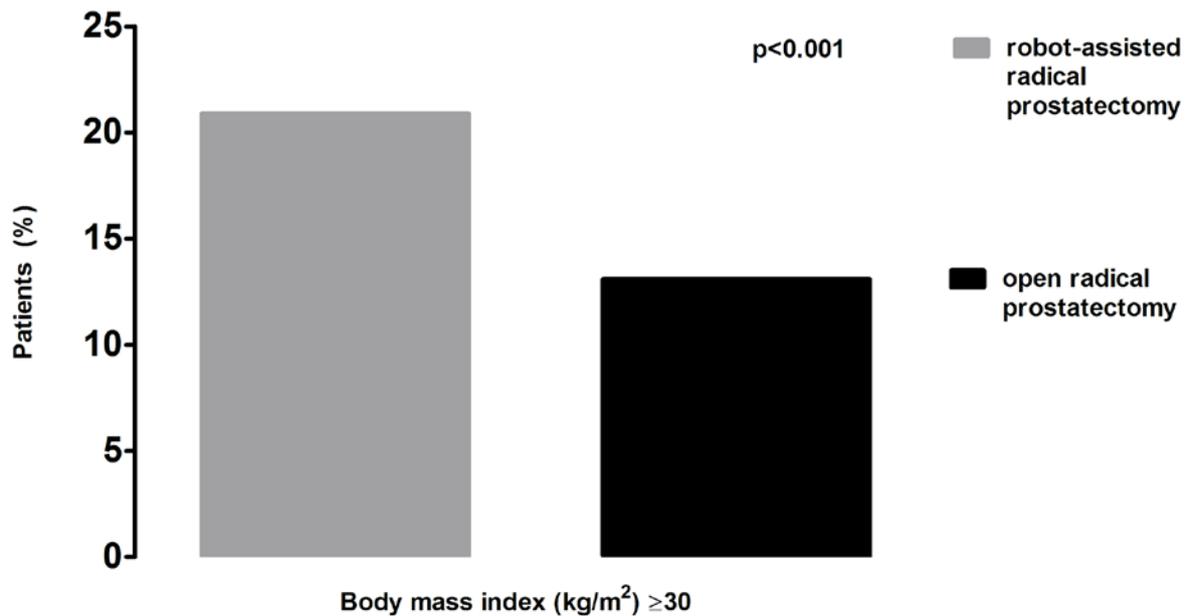


Abbildung 3: Anteil der jeweiligen Patientengruppen mit einem BMI von 30 kg/m² und darüber [14]

Patienten, die sich einer RARP unterzogen, hatten im Mittel eine niedrigere PSA-Konzentration im Serum als die Vergleichsgruppe der ORP-Patienten (9,0 ng/mL vs. 10,8 ng/mL, Mediane: 7,0 ng/mL und 7,6 ng/mL, p-Wert $p=0,01$). Die Verteilung der Patienten auf die höchste PSA-Kategorie (>20 ng/mL) war wie folgt: 4,7% der RARP-Patienten ($n=27$) vs. 8,0% der ORP-Patienten ($n=107$). Der p-Wert betrug $p=0,006$. Dadurch war auch die Wahrscheinlichkeit für RARP-Patienten geringer als Hoch-Risiko nach D’Amico klassifiziert zu werden (18,1% ($n=104$) vs. 24,6% ($n=331$), $p=0,006$) (siehe Abbildung 4)

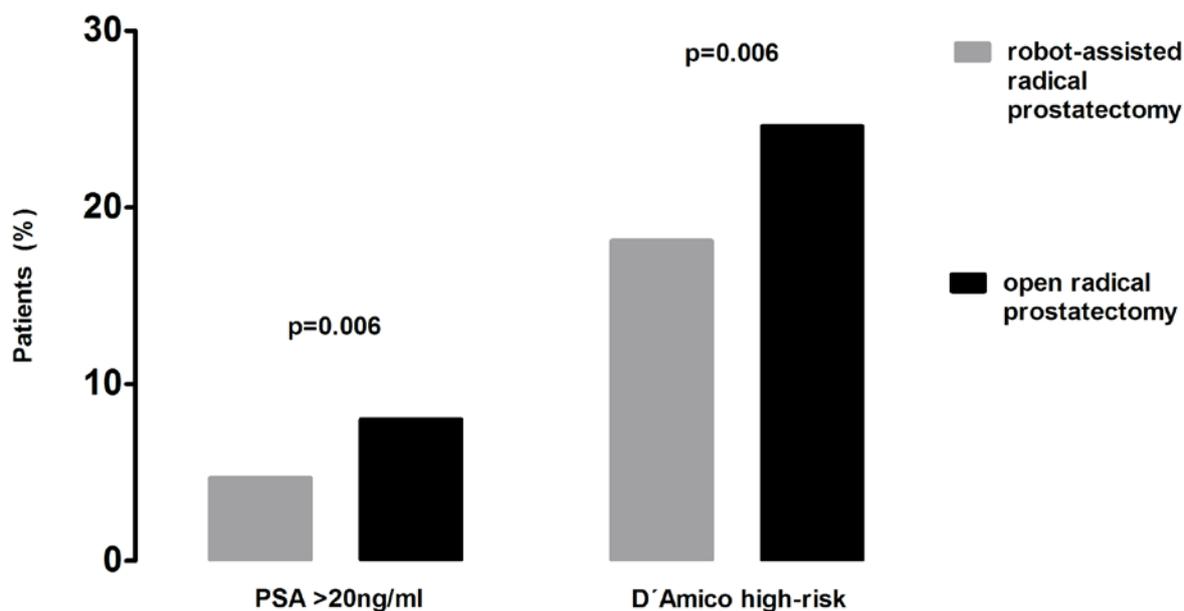


Abbildung 4: Anteile der jeweiligen Patientengruppen mit einem PSA-Wert von über20ng/mL bzw. einem hohen Risiko nach D'Amico [14]

3.1.2 Pathologische Daten

Anhand der unterschiedlichen pathologischen Daten konnten ebenfalls Unterschiede zwischen RARP-Patienten und ORP-Patienten gefunden werden. Patienten, die sich einer RARP unterzogen, hatten signifikant bessere Malignitätskriterien. RARP-Patienten hatten somit eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass ein pT3b-Stadium oder höher im Prostata-Präparat nachgewiesen wurde. Während bei 10,4% (n=60) der RARP-Patienten dieses Stadium nachgewiesen wurde, galt dies allerdings für 17,0% ORP-Patienten (n=229). Das Signifikanzniveau lag bei p=0,001. Auch die Wahrscheinlichkeit einen Gleason-Score im OP-Präparat von 4+4 oder einen schlechteren Differenzierungsgrad zu erhalten war für RARP-Patienten geringer. Bei einem p-Wert von 0,02 wurde bei 6,3% (n=36) RARP-Patienten ein solcher Gleason-Score nachgewiesen, bei ORP-Patienten jedoch lediglich in 10,5% (n=1141) der Fälle. Für die Lymphknotenbeteiligung und die Organüberschreitung des Malignoms zeigt sich ebenfalls diese Tendenz. Bei RARP-Patienten konnten in resizierten Lymphknoten seltener Metastasen festgestellt werden. Der prozentuale Anteil an RARP-Patienten mit einem pN1-Stadium betrug 5,4% (n=31), wohingegen Patienten die einer ORP zugeführt wurden in 13,2% der Fälle (n=177) nachgewiesen von Lymphknotenmetastasen betroffen waren. Der p-

Wert lag unter 0,001. Eine Organüberschreitung gab es signifikant seltener ($p=0,045$) bei RARP als bei ORP-Patienten. 34,3% ($n=197$) der RARP-Patienten hatten ein organübergreifendes Malignom, bei ORP-Patienten waren es hingegen 39,1% ($n=526$) (siehe Abbildung 5).

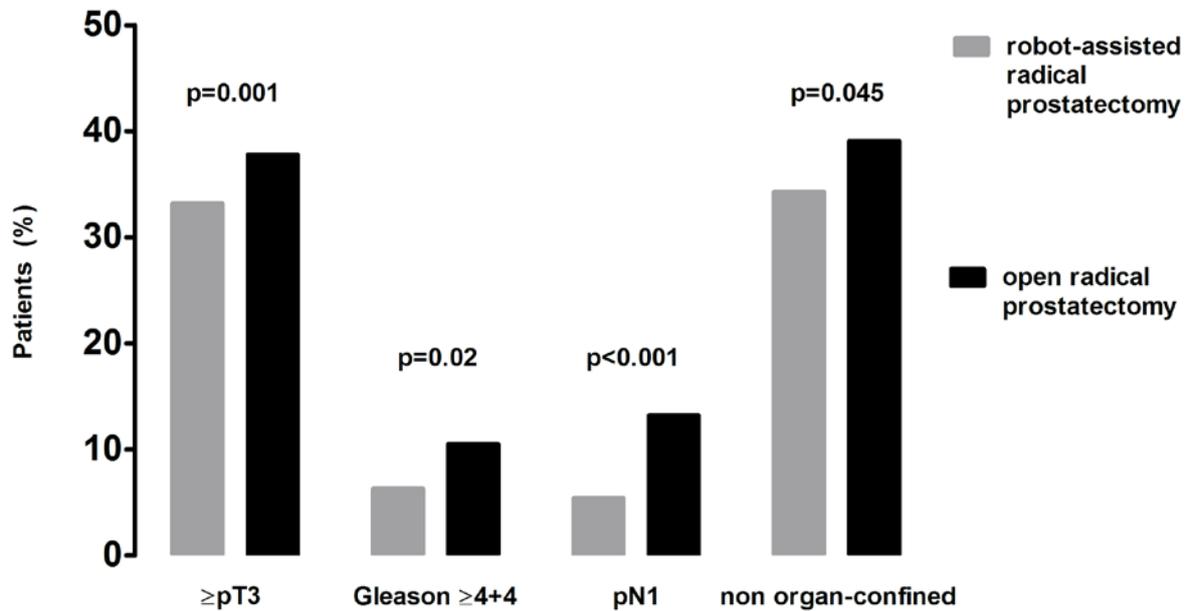


Abbildung 5: Prozentuale Anteile der jeweiligen Patientengruppen mit einem pathologischen Tumorstadium von pT3 oder schlechter, einem Gleason-Score von $\geq 4+4$, nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen (pN1) und einem organüberschreitendem Wachstums des PCa [14]

3.1.3 Intraoperative Daten

Auch bei den die Operation-betreffenden Parametern wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Populationen gefunden. Der Median der Ausbeute an Lymphknoten der PLND betrug bei RARP-Patienten 11 Lymphknoten (Durchschnitt 12,8) und bei Patienten mit ORP 16 Lymphknoten (Durchschnitt 17,7) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Siehe auch Abbildung 6).

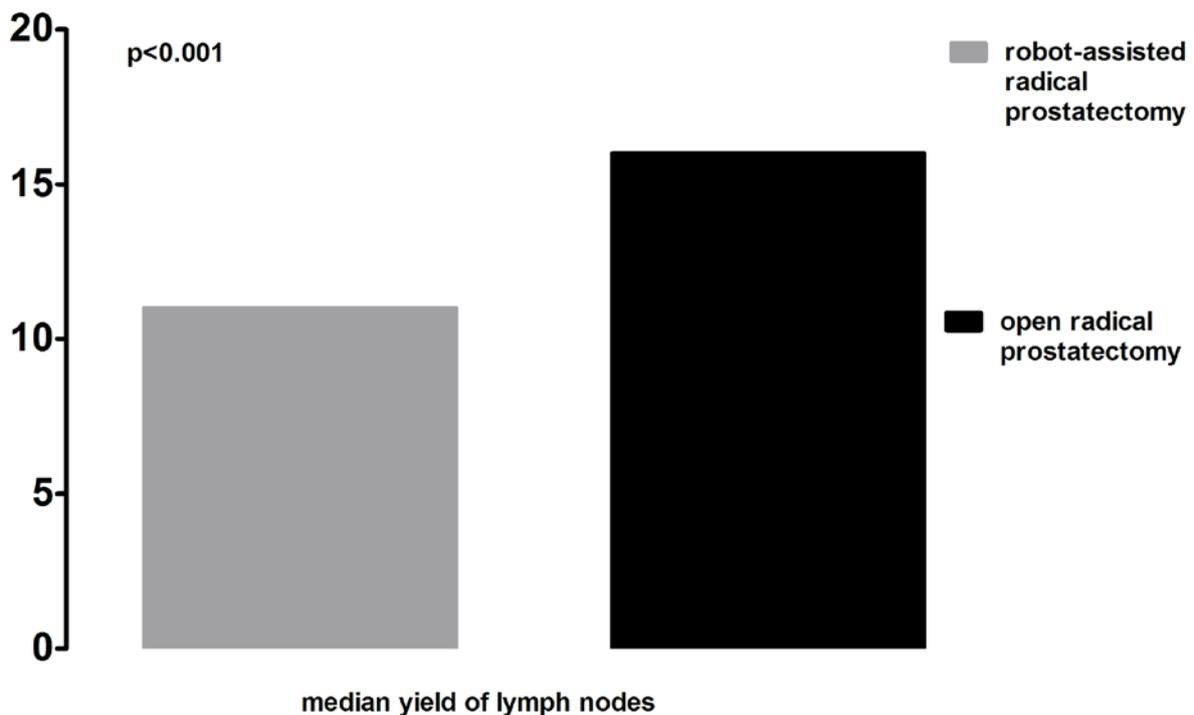


Abbildung 6: Mediane der Lymphknotenausbeute der PLND bei beiden Patientengruppen [14]

Bezüglich des intraoperativen Blutverlusts ergaben sich Mediane von 250mL bei RARP und 700mL bei ORP. Die Durchschnittswerte betragen 297mL respektive 799mL. Das Signifikanzniveau betrug ebenfalls $p < 0,001$. Die Mediane der Operationsdauer der jeweiligen Methode unterschieden sich um 30min. Der Median der RARP-Dauer betrug 215min (durchschnittlich 223min), der Dauer der ORP lag bei 185min (im Durchschnitt 190min). Auch hier betrug der p-Wert $p < 0,001$ (siehe Abbildung 7).

Für die Übersicht aller Ergebnisse sei auf Tabelle 4 im Anhang verwiesen.

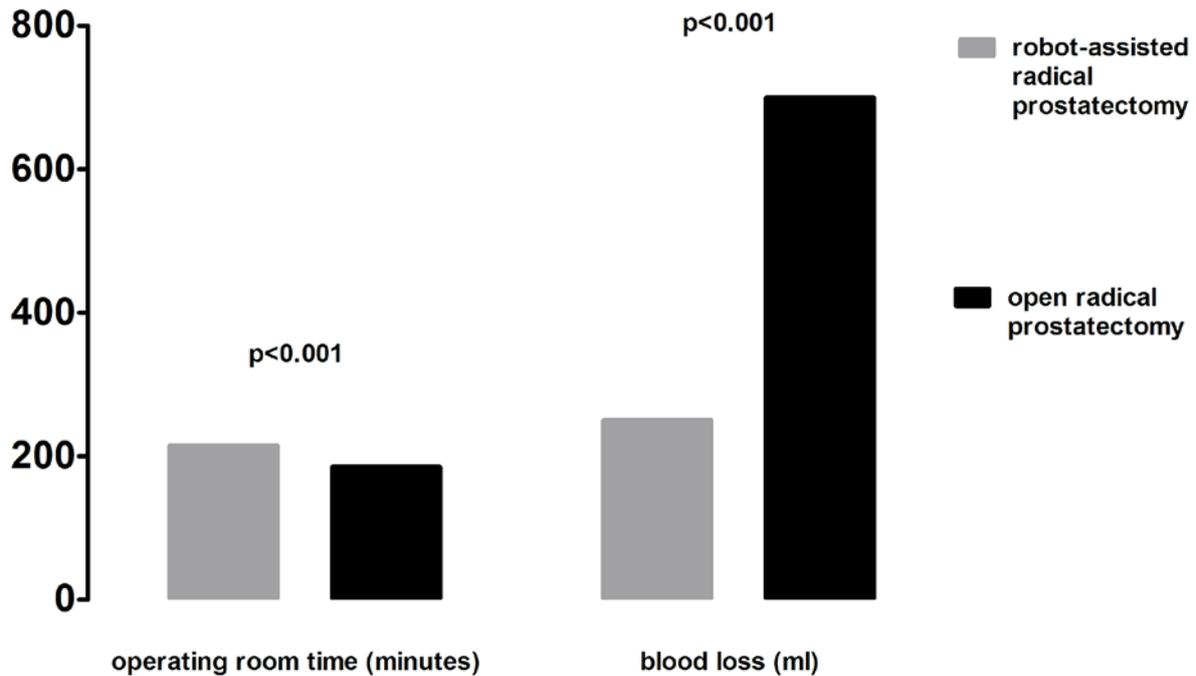


Abbildung 7: Die Mediane der Operationsdauer und des Blutverlusts der jeweiligen Operationsmethoden [14]

3.2 Logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage einer RARP

Die vorhandenen Daten wurden auch dahingehend untersucht, ob die Vorhersage des Endpunktes der Durchführung einer RARP aus den gegebenen Parametern möglich ist. Die Variablen wurden mit Hilfe einer logistischen multivariablen Regressionsanalyse hinsichtlich ihres Vorhersagewertes bezüglich dieses Endpunktes untersucht. Die Aussagekraft der einzelnen Parameter wurde durch die Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall quantifiziert. Das Signifikanzniveau wurde mittels eines P-Wertes $p < 0,05$ festgelegt.

Es konnten zwei Variablen gefunden werden, die als unabhängige Prädiktoren direkte Vorhersagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Entscheidung für RARP bzw. ORP zulassen. Zum einen war dies die PSA-Konzentration im Serum, zum anderen der BMI des Patienten.

Bezogen auf die Patientengruppe mit einem BMI von unter 25kg/m^2 ergab die Analyse für Patienten mit einem BMI im obersten Bereich ($\geq 30\text{kg/m}^2$) eine 1,8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer RARP unterzogen zu werden. Das Konfidenzintervall lag dabei

zwischen 1,3 und 2,4-fach, bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Patienten mit einer PSA-Konzentration von über 20ng/mL im Serum hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit einer RARP als Patienten mit einer PSA-Konzentration von 10ng/mL oder niedriger. Die Odds Ratio lag dabei bei 0,6. Das Konfidenzintervall betrug 0,4 bis 1,0. Die Signifikanz war bei einem p-Wert von $p = 0,03$ gegeben.

Für die Übersicht aller Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse sei auf Tabelle 5 im Anhang verwiesen.

4. Diskussion

Bis zum heutigen Tag gibt es kein anerkanntes, eindeutiges Kriterium im Sinne einer Leitlinie, die die Entscheidung unterstützt, anstelle einer ORP eine RARP durchzuführen. In dieser Arbeit wurden die Hypothesen untersucht, dass Patienten, die einer RARP zugeführt wurden vorteilhaftere klinische Charakteristika aufweisen und weniger häufig einer PLND unterzogen werden, als die Patienten aus der ORP-Gruppe. Zur Überprüfung dieser Hypothesen wurden Daten von im Jahre 2013 in der Prostatakrebszentrum Martini-Klinik am UKE GmbH behandelten Patienten untersucht. Im Folgenden werden die verschiedenen Erkenntnisse der Analyse dargestellt.

Die ORP unterliegt nicht nur einem hohen dokumentierten Standard [91] [92], sondern ist mit 70,1% auch die am häufigsten angewendete Operationsmethode bei Patienten, die im Jahr 2013 im Prostatakrebszentrum Martini-Klinik am UKE GmbH wegen eines PCas behandelt wurden.

Es gab Unterschiede zwischen RARP und ORP bezüglich der Patienten-Charakteristika für „Alter“ und „BMI“. RARP Patienten hatten einen signifikant niedrigeren Median des Alters als diejenigen Patienten, die offen radikal prostatektomiert wurden (64,3Jahre vs. 65,1Jahre, $p=0,02$). Diese klinisch nicht relevanten Unterschiede spiegeln sich auch in der Verteilung der Altersgruppen (≤ 59 Jahre, 60-64 Jahre, 65-68 Jahre, ≥ 69 Jahre, $p=0,1$) wider. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Daraus kann abgeleitet werden, dass im Prostatakrebszentrum Martini-Klinik am UKE GmbH ein hohes Alter kein Hindernis für eine RARP ist.

Für RARP Patienten wurde zum einen ein höherer Median des BMI nachgewiesen ($27,2\text{kg/m}^2$ vs. $26,6\text{kg/m}^2$, $p=0,008$), zum anderen war es für Patienten der höchsten BMI-Gruppe ($\geq 30\text{kg/m}^2$) wahrscheinlicher Roboter-assistiert radikal prostatektomiert zu werden (20,9% vs. 13,1%, $p<0,001$). Dies wird so gedeutet, dass adipösere Patienten häufiger für eine RARP vorgeschlagen werden, da bei der Durchführung einer RARP die Adipositas geringere technische Probleme verursacht, als bei einer ORP [93].

Für Patienten, die mit einer RARP behandelt wurden, wurden insgesamt günstigere klinische Parameter nachgewiesen. So hatten RARP Patienten signifikant häufiger eine PSA-Konzentration von $\leq 10\text{ng/mL}$, als die Patienten aus der ORP-Gruppe (75,7% vs. 69,2%, $p=0,006$). Dementsprechend wurde das Risiko einer Metastasierung anhand der

Risikoklassifikation nach D'Amico bei RARP Patienten auch signifikant häufiger als „niedrig“ eingestuft (29,2% vs. 25,5%, $p=0,006$). Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass entgegen der vorangegangenen Ergebnisse, keine signifikanten Unterschiede zwischen der RARP- und der ORP-Gruppe bezüglich des klinischen Tumorstadiums ($p=0,050$) oder des Gleason-Score in der Biopsie ($p=0,06$) nachgewiesen werden konnten. Dies könnte einerseits auf einen Selektionsbias hin zu klinisch günstigeren Konstellationen hindeuten, andererseits kann es auch auf persönliche Vorlieben von Patienten und behandelnden Ärzten zurückzuführen sein. So könnte bei aggressiveren PCas zu einer ORP tendiert werden. Operateure der Martini-Klinik haben weitreichende Erfahrung im Umgang mit der ORP und könnten daher zur Empfehlung derjenigen Methode neigen, die sie selbst am besten beherrschen. Dies gilt insbesondere, wenn es um die Behandlung von Hoch-Risiko-Patienten geht, für die dementsprechend nicht die potentiell komplexere RARP gewählt wurde.

Des Weiteren wurde von Patienten mit einem pathologischen Tumorstadium $\geq pT3b$ statistisch gesehen ein signifikant geringerer Teil mit Hilfe einer RARP behandelt (10,4% vs. 17,0%, $p=0,001$). Auch der Gleason-Score des OP-Präparates spiegelt dies wider. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem Gleason-Score von $\geq 4+4$ eine geringere Wahrscheinlichkeit hatten roboter-assistiert anstelle von offen radikal prostatektomiert zu werden (6,3% vs. 10,5%, $p=0,02$). Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden ebenfalls seltener einer RARP unterzogen als einer ORP (5,4% vs. 13,2%, $p<0,001$). Bei RARP Patienten wurde außerdem seltener ein organübergreifendes PCa nachgewiesen (34,3% vs. 39,1%, $p=0,045$). Diese Beobachtungen bestätigen die Vermutung eines Selektionsbias hin zu weniger aggressiven PCas, in Bezug auf die Wahl einer RARP als Operationsmethode. Die höhere Rate an Lymphknotenmetastasen bei ORP Patienten kann dann im Gegenzug darauf zurückgeführt werden, dass aggressivere PCa-Phänotypen eher dieser Methode zugeführt wurden. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Durchführung von PLND wurden zwischen den RARP und ORP Gruppen nicht gefunden (84,3% vs. 87,0%, aber $p=0,1$). Die geringere Ausbeute an Lymphknoten bei der PLND während einer RARP könnte die Häufigkeit der beobachteten pN1-Befunde im Vergleich zwischen RARP und ORP beeinflusst haben (Mediane der Anzahl der entnommenen Lymphknoten: 11 vs. 16, $p<0,001$).

In Bezug auf den operativen Schnittrand ($p=0,7$) und die Nerverhaltung ($p=0,5$) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der RARP und der ORP Gruppe gefunden. Dies kann hier als qualitative Gleichwertigkeit zwischen offener und roboter-assistierter RP gedeutet

werden. Die RARP weist zudem einen signifikant geringeren intraoperativen Blutverlust auf (Mediane: 250mL vs. 700mL, $p < 0,001$), jedoch auch eine 30 Minuten längere Operationsdauer (Mediane: 215min. vs. 185min., $p < 0,001$). Der Vorteil des geringeren Blutverlustes könnte so durch die längere OP-Dauer relativiert werden.

In der multivariablen Regressionsanalyse konnten zwei Variablen als unabhängige Prädiktoren für die Durchführung einer RARP identifiziert werden. Patienten mit einem BMI von 30kg/m^2 und darüber hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine RARP ausgewählt zu werden als Patienten mit einem BMI von weniger als 25kg/m^2 (Odds Ratio 1,8, $p < 0,001$). Außerdem wurden Patienten mit einer PSA-Konzentration von über 20ng/mL im Serum im Vergleich zu Patienten mit einer PSA-Konzentration von 10ng/mL oder weniger seltener mit RARP behandelt (Odds Ratio 0,6, $p = 0,03$). Keinen signifikant messbaren Einfluss auf die Wahl der Operationsmethode hingegen hatten die Variablen Alter, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score in der Biopsie und die Art der Krankenversicherung. Hier erreichten alle genannten Variablen nur ein Signifikanzniveau von $p > 0,05$.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen zahlreiche Ergebnisse anderer Studien. Ebenso wie in dieser Untersuchung beobachteten auch Briganti et al. [13] in einem europäischen Zentrum ($n = 2511$) einen niedrigeren Median des Alters bei RARP als bei ORP Patienten ($62,6$ Jahre vs. $65,7$ Jahre, $p < 0,001$). Im Gegensatz zu den hiesigen Untersuchungen fanden Briganti et al. jedoch einen signifikant niedrigeren BMI bei RARP Patienten und nicht bei denjenigen der ORP-Gruppe (Mediane: 25kg/m^2 vs. 26kg/m^2 , $p < 0,001$). Der höhere BMI in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung aus der Martini-Klinik scheint mit den hiesigen größeren technischen Problemen der ORP bei Adipositas. Aus diesem Grund könnten die behandelnden Ärzte adipöse Patienten eher für eine RARP ausgewählt werden.

Auch Ergebnisse anderer großen Studien konnten zum Teil validiert werden. So untersuchten Sooriakumaran et al. [6] 22.393 PCa Patienten, die zwischen 2000 und 2011 in 14 verschiedenen Zentren behandelt wurden. 7.697 (34,4%) der Patienten wurden mit RARP behandelt, 4.918 (22,0%) mit laparoskopischer radikaler Prostatektomie (LARP) und 9.778 (43,6%) mit ORP. RARP Patienten hatten einen geringeren Median der PSA-Konzentration ($3,7\text{ng/mL}$ vs. $4,6\text{ng/mL}$ vs. $5,0\text{ng/mL}$, $p < 0,001$). Auch in Bezug auf die D'Amico Risikoklassifikation gab es ähnliche Ergebnisse. So waren RARP Patienten seltener in der „Hoch-Risiko“- Gruppe als die Patienten, die mit LARP oder ORP behandelt wurden ($7,0\%$ vs. $11,2\%$ vs. $13,3\%$, $p < 0,001$). Anders als die Ergebnisse dieser Arbeit fanden

Sooriakumaran et al. außerdem signifikant unterschiedliche Häufigkeiten hinsichtlich Gleason-Score der Biopsie und klinischem Tumorstadium zwischen RARP, LARP und ORP Patienten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können keinen Einfluss von RARP auf die Durchführung einer PLND aufzeigen. Einige andere Arbeiten kamen zu gegensätzlichen Erkenntnissen: Eine bevölkerungsbezogene Studie in den USA belegte eine niedrigere PLND-Rate bei RARP als bei ORP (48,6% vs. 71,2%. $p < 0,001$) [8]. Auch Studien an verschiedenen einzelnen Kliniken kamen zu dem Ergebnis, dass die PLND bei RARP seltener ist [13, 94]. Diese Abweichungen zu den Beobachtungen dieser Arbeit werden am ehesten dem noch nicht abgeschlossenen Lernprozess geschuldet. Mit Fortschreiten der Lernkurve der behandelnden Operateure könnte es möglich sein die PLND-Rate der RARP derer der ORP anzugleichen [3, 12].

Ein Vergleich mit Daten anderer bevölkerungsbezogenen Studien aus den USA bezüglich Unterschiede in den Variablen pathologisches Tumorstadium, und pathologischer Gleason-Score ist nicht möglich, da diese in den betrachteten Studien anscheinend nicht erhoben wurden [9, 95, 8]. Zurückzuführen ist dies am wahrscheinlichsten auf die begrenzten Informationen der bevölkerungsbezogenen Daten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten jedoch die Beobachtungen einer multizentrischen Studie, dass RARP Patienten weniger maligne Tumorstadien aufwiesen [6], bestätigen. Zusätzlich konnten Daten zu häufiger besserem pathologischen Gleason-Score und seltener vorkommenden Lymphknotenmetastasen beim Vergleich von RARP und ORP durch die vorliegende Arbeit präzisiert werden [6, 94, 13, 8].

Die geringere Anzahl der bei der PLND gewonnen Lymphknoten während einer RARP im Vergleich zur ORP wurde auch von Briganti et al. beobachtet (8 Lymphknoten vs. 19 Lymphknoten, $p < 0,001$) [13]. Eine aktuelle Übersichtsarbeit kam jedoch zu dem Schluss, dass die Lymphknotenausbeute zwischen RARP und ORP ähnlich ist [12]. Dabei waren die angegebenen Anzahlen der Lymphknoten je nach betrachteter Studie sehr heterogen. Die Mediane lagen von 3 Lymphknoten bis 24 Lymphknoten, je nach Studie. Die in dieser Arbeit gefundene niedrigere Anzahl in Lymphknotenausbeute bei der RARP kann auf ein Selektionsbias hin zu besseren klinischen Charakteristika der Patienten die für eine RARP vorgeschlagen worden zurückgeführt werden. Eine Studie, die in der Martini-Klinik die klinischen Charakteristika ausglich, konnte keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der entnommenen Lymphknoten nachweisen [96].

Es scheint bisher einen Mangel an vergleichenden Daten in Bezug auf die Operationsdauer von RARP und ORP zu geben. In dieser Arbeit wurde eine längere OP-Dauer für die RARP nachgewiesen. Auch dies scheint, wie die Anzahl der bei einer PLND entfernten Lymphknoten, auf den Lernkurveneffekt zurückführbar zu sein. Es ist gut möglich, dass zukünftige Daten aus der Martini-Klinik diesen Unterschied zwischen den OP-Dauern der beiden Methoden nicht mehr nachweisen werden, nämlich dann, wenn die Operateure die Lernkurve erklommen haben und erfahrener sind. Trinh et al. konnten in einer Studie eine geringe Rate für Bluttransfusionen bei RARP nachweisen [4], was ebenfalls auf einen geringeren Blutverlust, wie in dieser Arbeit beobachtet, hindeuten kann.

Trotz Stärken hat diese Arbeit auch Limitationen. Das retrospektive Studiendesign begrenzt die Qualität der vorhandenen Daten. Außerdem entstammen alle Patienten ausschließlich eines Hochleistungszentrums. Die erlangten Ergebnisse sind daher nicht zwangsläufig generalisiert auf die deutsche oder europäische Bevölkerung anzuwenden. Als letztes seien Fehler durch das Vorhandensein eines Lernkurveneffektes nicht auszuschließen.

5. Zusammenfassung/Summary

Untersucht wurden Charakteristika von Patienten, die im Jahr 2013 in der Martini-Klinik Roboter-assistiert oder offen radikal prostatektomiert wurden. Die Vorhersagbarkeit einer RARP wurde mittels logistischer Regression analysiert. Von 1920 untersuchten Patienten erhielten 575 (29.9%) eine RARP und 1,345 (70.1%) eine ORP. RARP-Patienten hatten niedrigere PSA-Werte und seltener pT3b, einen pathologischen Gleason-Score $\geq 4+4$ oder Lymphknotenmetastasen. Die Häufigkeiten von pelvinen Lymphknotenresektionen, sowie positiven Schnitträndern und der Nerverhaltungsstatus waren zwischen RARP und ORP vergleichbar. Die Anzahl resezierter Lymphknoten und der intraoperative Blutverlust waren für RARP niedriger. Die Operationsdauer war hingegen bei RARP länger als bei ORP. Die Wahrscheinlichkeit einer RARP war für Patienten mit einem BMI von 30kg/m^2 oder mehr höher. Für Patienten mit einem PSA von über 20ng/mL war hingegen eine ORP wahrscheinlicher. Insgesamt wurden für RARP-Patienten günstigere pathologische Merkmale nachgewiesen. Hoher BMI und niedriges PSA waren unabhängige Prädiktoren für RARP.

RARP and ORP patients treated at Martini-Klinik in 2013 were examined and their characteristics assessed. In multivariable logistic regression analyses we predicted RARP treatment. Of 1,920 patients, 575 (29.9%) underwent RARP and 1,345 (70.1%) ORP. RARP patients had a lower PSA, and were less likely to harbor pT3b, pathological Gleason $\geq 4+4$ or lymph node metastases. Pelvic lymph node dissection, as well as positive surgical margins and nerve sparing status were comparable between RARP and ORP. Lymph node yield, and median blood loss was lower at RARP. Additionally, median operating room time was higher at RARP. In MVA, patients with body mass index (BMI) ≥ 30 were more likely to undergo RARP. Conversely, patients with PSA $>20\text{ng/ml}$ were less likely to undergo RARP. In conclusion more favorable pathological characteristics were recorded at RARP. High BMI and low PSA were independent predictors for RARP.

6. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
DRU	digital-rektale Untersuchung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDR	High Dose Rate
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
IQR	Interquartilsabstand/interquartile range
LDR	Low Dose Rate
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LRP	laparoskopische radikale Prostatektomie
NCI	National Cancer Institut
ORP	offene retropubische Prostatektomie
PCa	Prostatakarzinom
PLND	pelvine Lymphadenektomie/pelvic lymph node dissection
PSA	prostataspezifisches Antigen
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer

7. Literaturverzeichnis

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), “Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Lang-version 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL,” 2016.
- [2] W. T. Lowrance, J. A. Eastham, C. Savage, A. C. Maschino, V. P. Laudone, C. B. Dechet, R. A. Stephenson, P. T. Scardino, and J. S. Sandhu, “Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the united states.” *J Urol*, vol. 187, no. 6, pp. 2087–2092, Jun 2012.
- [3] A. S. Merseburger, T. R. Herrmann, S. F. Shariat, I. Kyriazis, U. Nagele, O. Traxer, and E. N. Liatsikos, “EAU Guidelines on Robotic and Single-site Surgery in Urology,” *European Urology*, vol. 64, no. 2, pp. 277 – 291, 2013.
- [4] Q.-D. Trinh, J. Sammon, M. Sun, P. Ravi, K. R. Ghani, M. Bianchi, W. Jeong, S. F. Shariat, J. Hansen, J. Schmitges, C. Jeldres, C. G. Rogers, J. O. Peabody, F. Montorsi, M. Menon, and P. I. Karakiewicz, “Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample.” *Eur Urol*, vol. 61, no. 4, pp. 679–685, Apr 2012.
- [5] A. Tewari, P. Sooriakumaran, D. A. Bloch, U. Seshadri-Kreaden, A. E. Hebert, and P. Wiklund, “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*, vol. 62, no. 1, pp. 1–15, Jul 2012.
- [6] P. Sooriakumaran, A. Srivastava, S. F. Shariat, P. D. Stricker, T. Ahlering, C. G. Eden, P. N. Wiklund, R. Sanchez-Salas, A. Mottrie, D. Lee, D. E. Neal, R. Ghavamian, P. Nyirady, A. Nilsson, S. Carlsson, E. Xylinas, W. Loidl, C. Seitz, P. Schramek, C. Roehrborn, X. Cathelineau, D. Skarecky, G. Shaw, A. Warren, W. J. Delprado, A.-M. Haynes, E. Steyerberg, M. J. Roobol, and A. K. Tewari, “A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients.” *Eur Urol*, vol. 66, no. 3, pp. 450–456, Sep 2014.

- [7] J. C. Hu, X. Gu, S. R. Lipsitz, M. J. Barry, A. V. D'Amico, A. C. Weinberg, and N. L. Keating, "Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy." *JAMA*, vol. 302, no. 14, pp. 1557–1564, Oct 2009.
- [8] G. Gandaglia, Q.-D. Trinh, J. C. Hu, J. Schiffmann, A. Becker, F. Roghmann, I. Popa, Z. Tian, P. Perrotte, F. Montorsi, A. Briganti, P. I. Karakiewicz, M. Sun, and F. Abdollah, "The impact of robot-assisted radical prostatectomy on the use and extent of pelvic lymph node dissection in the "post-dissemination" period." *Eur J Surg Oncol*, vol. 40, no. 9, pp. 1080–1086, Sep 2014.
- [9] A. H. Feifer, E. B. Elkin, W. T. Lowrance, B. Denton, L. Jacks, D. S. Yee, J. A. Coleman, V. P. Laudone, P. T. Scardino, and J. A. Eastham, "Temporal trends and predictors of pelvic lymph node dissection in open or minimally invasive radical prostatectomy." *Cancer*, vol. 117, no. 17, pp. 3933–3942, Sep 2011.
- [10] D. S. Yee, D. J. Katz, G. Godoy, L. Nogueira, K. T. Chong, M. Kaag, and J. A. Coleman, "Extended pelvic lymph node dissection in robotic-assisted radical prostatectomy: surgical technique and initial experience." *Urology*, vol. 75, no. 5, pp. 1199–1204, May 2010.
- [11] A. Feicke, M. Baumgartner, S. Talimi, D. M. Schmid, H.-H. Seifert, M. Müntener, M. Fatzer, T. Sulser, and R. T. Strebler, "Robotic-assisted laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: surgical technique and experience with the first 99 cases." *Eur Urol*, vol. 55, no. 4, pp. 876–883, Apr 2009.
- [12] G. Ploussard, A. Briganti, A. de la Taille, A. Haese, A. Heidenreich, M. Menon, T. Sulser, A. K. Tewari, and J. A. Eastham, "Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature." *Eur Urol*, vol. 65, no. 1, pp. 7–16, Jan 2014.
- [13] A. Briganti, M. Bianchi, M. Sun, N. Suardi, A. Gallina, F. Abdollah, R. Bertini, R. Colombo, V. D. Girolamo, A. Salonia, V. Scattoni, P. I. Karakiewicz, G. Guazzoni, P. Rigatti, and F. Montorsi, "Impact of the introduction of a robotic training programme on prostate cancer stage migration at a single tertiary referral centre." *BJU Int*, vol. 111, no. 8, pp. 1222–1230, Jun 2013.

- [14] J. Schiffmann, A. Haese, J. Lenz, H. Heinzer, G. Salomon, T. Steuber, B. Beyer, K. Boehm, D. Tilki, U. Michl, and et al., “Differences in patient characteristics among men choosing open or robot-assisted radical prostatectomy in contemporary practice at a European high-volume center,” *Urologia Internationalis*, Jan 2016.
- [15] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray, “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012,” *International Journal of Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359–E386, 2015.
- [16] P. Kaatsch, C. Spix, A. Katalinic, S. Hentschel, S. Luttmann, C. Stegmaier, S. Caspritz, M. Christ, A. Ernst, J. Folkerts, J. Hansmann, and S. Klein, “Krebs in Deutschland 2011/2012,” 2015.
- [17] P. T. Scardino, “The gordon wilson lecture. natural history and treatment of early stage prostate cancer.” *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, vol. 111, pp. 201–241, 2000.
- [18] J. L. Jahn, E. L. Giovannucci, and M. J. Stampfer, “The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the prostate-specific antigen-era,” *International Journal of Cancer*, vol. 137, no. 12, pp. 2795–2802, 2015.
- [19] H. Saitoh, M. Hida, T. Shimbo, K. Nakamura, J. Yamagata, and T. Satoh, “Metastatic patterns of prostatic cancer: Correlation between sites and number of organs involved,” *Cancer*, vol. 54, no. 12, pp. 3078–3084, 1984.
- [20] S. M. De la monte, G. W. Moore, and G. M. Hutchins, “Metastatic behavior of prostate cancer: Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment,” *Cancer*, vol. 58, no. 4, pp. 985–993, 1986.
- [21] K. J. Bell, C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson, and P. Glasziou, “Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies,” *International Journal of Cancer*, vol. 137, no. 7, pp. 1749–1757, 2015.

- [22] L. Johns and R. Houlston, "A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk," *BJU International*, vol. 91, no. 9, pp. 789–794, 2003.
- [23] K. Hemminki, R. Rawal, and J. L. Bermejo, "Prostate cancer screening, changing age-specific incidence trends and implications on familial risk," *International Journal of Cancer*, vol. 113, no. 2, pp. 312–315, 2005.
- [24] B. K. Edwards, M. L. Brown, P. A. Wingo, H. L. Howe, E. Ward, L. A. G. Ries, D. Schrag, P. M. Jamison, A. Jemal, X. C. Wu, C. Friedman, L. Harlan, J. Warren, R. N. Anderson, and L. W. Pickle, "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975 - 2002, Featuring Population-Based Trends in Cancer Treatment," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 97, no. 19, pp. 1407–1427, 2005.
- [25] C. A. Haiman, N. Patterson, M. L. Freedman, S. R. Myers, M. C. Pike, A. Waliszewska, J. Neubauer, A. Tandon, C. Schirmer, G. J. McDonald, S. C. Greenway, D. O. Stram, L. Le Marchand, L. N. Kolonel, M. Frasco, D. Wong, L. C. Pooler, K. Ardlie, I. Oakley-Girvan, A. S. Whittemore, K. A. Cooney, E. M. John, S. A. Ingles, D. Altshuler, B. E. Henderson, and D. Reich, "Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer," *Nat Genet*, vol. 39, no. 5, pp. 638–644, May 2007.
- [26] M. L. Freedman, C. A. Haiman, N. Patterson, G. J. McDonald, A. Tandon, A. Waliszewska, K. Penney, R. G. Steen, K. Ardlie, E. M. John, I. Oakley-Girvan, A. S. Whittemore, K. A. Cooney, S. A. Ingles, D. Altshuler, B. E. Henderson, and D. Reich, "Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, no. 38, pp. 14068–14073, May 2006.
- [27] P. Kheirandish and F. Chinegwundoh, "Ethnic differences in prostate cancer," *Br J Cancer*, vol. 105, no. 4, pp. 481–485, Aug. 2011.
- [28] T. Hirayama, "Cancer epidemiology in japan." *Environmental Health Perspectives*, vol. 32, pp. 11–15, Oct. 1979.
- [29] C. MacLean, S. Newberry, W. Mojica, P. Khanna, A. Issa, M. Suttorp, Y. Lim, S. Traina, L. Hilton, R. Garland, and S. Morton, "Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: A systematic review," *JAMA*, vol. 295, no. 4, pp. 403–415, 2006.

- [30] H. Meng, W. Hu, Z. Chen, and Y. Shen, "Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk: A meta-analysis," *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, vol. 10, no. 2, pp. 133–140, 2014.
- [31] A. Duffield-Lillico, B. Dalkin, M. Reid, B. Turnbull, E. Slate, E. Jacobs, J. Marshall, L. Clark, and for the Nutritional Prevention of Cancer Study Group, "Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the nutritional prevention of cancer trial," *BJU International*, vol. 91, no. 7, pp. 608–612, 2003.
- [32] O. P. Heinonen, L. Koss, D. Albanes, P. R. Taylor, A. M. Hartman, B. K. Edwards, J. Virtamo, J. K. Huttunen, J. Haapakoski, N. Malila, M. Rautalahti, S. Ripatti, H. Mäenpää, L. Teerenhovi, and M. Virolainen, "Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 90, no. 6, pp. 440–446, 1998.
- [33] S. M. Lippman, E. A. Klein, P. J. Goodman, M. S. Lucia, I. M. Thompson, L. G. Ford, H. L. Parnes, L. M. Minasian, J. M. Gaziano, J. A. Hartline, J. K. Parsons, J. D. Bearden, E. D. Crawford, G. E. Goodman, J. Claudio, E. Winqvist, E. D. Cook, D. D. Karp, P. Walther, M. M. Lieber, A. R. Kristal, A. K. Darke, K. B. Arnold, P. A. Ganz, R. M. Santella, D. Albanes, P. R. Taylor, J. L. Probstfield, T. J. Jagpal, J. J. Crowley, F. L. Meyskens, L. H. Baker, and C. A. Coltman, "Effect of selenium and vitamin e on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (select)," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 301, no. 1, pp. 39–51, Dec. 2008.
- [34] R. J. Hamilton and S. J. Freedland, "5-alpha reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now?" *BMC Medicine*, vol. 9, no. 1, pp. 1–7, 2011.
- [35] B. Gurel, M. S. Lucia, I. M. Thompson, P. J. Goodman, C. M. Tangen, A. R. Kristal, H. L. Parnes, A. Hoque, S. M. Lippman, S. Sutcliffe, S. B. Peskoe, C. G. Drake, W. G. Nelson, A. M. De Marzo, and E. A. Platz, "Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 23, no. 5, pp. 847–856, 2014.

- [36] A. Cantarutti, S. E. Bonn, H.-O. Adami, H. Grönberg, R. Bellocco, and K. Bälter, “Body mass index and mortality in men with prostate cancer,” *The Prostate*, vol. 75, no. 11, pp. 1129–1136, 2015.
- [37] P. Jian Gang, L. Mo, Y. Lu, L. Runqi, and Z. Xing, “Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis,” *Endocrine research*, vol. 40, no. 1, pp. 54–61, 2015.
- [38] A. Black and C. D. Berg, “Prostate-specific antigen screening for prostate cancer in older men in the united states of america,” *Gerontology*, vol. 58, no. 4, pp. 331–336, 2012.
- [39] G. Attard, C. Parker, R. A. Eeles, F. Schröder, S. A. Tomlins, I. Tannock, C. G. Drake, and J. S. de Bono, “Prostate cancer,” *The Lancet*, vol. 387, no. 10013, pp. 70 – 82, 2016.
- [40] M. Wang, L. Valenzuela, G. Murphy, and T. Chu, “Purification of a human prostate specific antigen.” *Investigative urology*, vol. 17, no. 2, pp. 159–163, 1979.
- [41] J. Salman, I. Schoots, S. Carlsson, G. Jenster, and M. Roobol, “Prostate specific antigen as a tumor marker in prostate cancer: Biochemical and clinical aspects,” in *Advances in Cancer Biomarkers*. Springer, 2015, pp. 93–114.
- [42] S. P. Balk, Y.-J. Ko, and G. J. Bubley, “Biology of prostate-specific antigen,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 21, no. 2, pp. 383–391, 2003.
- [43] V. Lent, F. Baumbusch, and B. Weber, “Fehlerkriterien bei der PSA-Diagnostik,” *Der Urologe*, vol. 51, no. 11, pp. 1558–1561, 2012.
- [44] A. S. Chiang, D. A. Loblaw, V. Jethava, P. Sethukavalan, L. Zhang, D. Vesprini, A. Mamedov, R. Nam, and L. Klotz, “Utility of 5-alpha-reductase inhibitors in active surveillance for favourable risk prostate cancer,” *Canadian Urological Association Journal*, vol. 7, no. 11-12, pp. 450–453, 2013.
- [45] F. H. Schröder, J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L. J. Denis, F. Recker, A. Berenguer, L. Määttänen, C. H. Bangma, G. Aus, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, B. G. Blijenberg, S. M. Moss, H. J. de Koning, and A. Auvinen, “Screening and prostate-cancer

mortality in a randomized european study,” *N Engl J Med*, vol. 360, no. 13, pp. 1320–1328, Mar. 2009.

[46] K. Mistry and G. Cable, “Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma,” *The Journal of the American Board of Family Practice*, vol. 16, no. 2, pp. 95–101, 2003.

[47] X. Liu, J. Tang, X. Fei, and Q.-Y. Li, “Prostate-specific Antigen (PSA) Density and Free to Total PSA Ratio in Diagnosing Prostate Cancer with Prostate-Specific Antigen Levels of 4.0 ng/ml or Less,” *Iranian Journal of Public Health*, vol. 44, no. 11, pp. 1466–1472, Sep. 2015.

[48] C. Gosselaar, R. Kranse, M. Roobol, S. Roemeling, and F. Schröder, “The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer,” *The Prostate*, vol. 68, no. 9, pp. 985–993, 2008.

[49] A. L. Walsh, S. W. Considine, A. Z. Thomas, T. H. Lynch, and R. P. Manecksha, “Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study,” *The British Journal of General Practice*, vol. 64, no. 629, pp. e783–e787, Jun. 2014.

[50] F. Bentvelsen and F. Schröder, “Modalities available for screening for prostate cancer.” *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, vol. 29, no. 6, p. 804, 1993.

[51] M. Rifkin, G. Sudakoff, and A. Alexander, “Prostate: techniques, results, and potential applications of color doppler us scanning.” *Radiology*, vol. 186, no. 2, pp. 509–513, 1993.

[52] L. Blomqvist, S. Carlsson, P. Gjertsson, E. Heintz, M. Hultcrantz, I. Mejare, and O. Andr f, “Limited evidence for the use of imaging to detect prostate cancer: A systematic review,” *European Journal of Radiology*, vol. 83, no. 9, pp. 1601 – 1606, 2014.

[53] L. G. Renfer, D. Schow, I. M. Thompson, and S. Optenberg, “Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy?” *The Journal of Urology*, vol. 154, no. 4, pp. 1390 – 1391, 1995.

- [54] K. Eichler, S. Hempel, J. Wilby, L. Myers, L. M. Bachmann, and J. Kleijnen, “Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review,” *The Journal of Urology*, vol. 175, no. 5, pp. 1605 – 1612, 2006.
- [55] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*, 7th ed. John Wiley & Sons, 2009.
- [56] G. T. Mellinger, D. Gleason, and J. Bailar 3rd, “The histology and prognosis of prostatic cancer.” *The Journal of urology*, vol. 97, no. 2, p. 331, 1967.
- [57] D. F. Gleason and G. T. Mellinger, “Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.” *The Journal of urology*, vol. 111, no. 1, pp. 58–64, 1974.
- [58] J. I. Epstein, “An update of the gleason grading system,” *The Journal of Urology*, vol. 183, no. 2, pp. 433 – 440, 2010.
- [59] P. H. Tan, L. Cheng, J. R. Srigley, D. Griffiths, P. A. Humphrey, T. H. van der Kwast, R. Montironi, T. M. Wheeler, B. Delahunt, L. Egevad, and J. I. Epstein, “International society of urological pathology (isup) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 5: surgical margins,” *Mod Pathol*, vol. 24, no. 1, pp. 48–57, Jan. 2011.
- [60] P. Swindle, J. A. Eastham, M. Otori, M. W. Kattan, T. Wheeler, N. Maru, K. Slawin, and P. T. Scardino, “Do margins matter? the prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens,” *The Journal of Urology*, vol. 179, no. 5, Supplement, pp. S47 – S51, 2008, supplement on Men’s Health.
- [61] A. D’Amico, R. Whittington, S. Malkowicz, M. Weinstein, J. Tomaszewski, D. Schultz, M. Rhude, S. Rocha, A. Wein, and J. Richie, “Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era.” *The Journal of urology*, vol. 166, no. 6, pp. 2185–2188, 2001.
- [62] A. V. D’Amico, R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, I. Kaplan, C. J. Beard, and A. Wein, “Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or

interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.” *JAMA*, vol. 280, no. 11, pp. 969–974, Sep 1998.

[63] L. Klotz, L. Zhang, A. Lam, R. Nam, A. Mamedov, and A. Loblaw, “Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 1, pp. 126–131, 2010.

[64] L. Klotz, “Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom?” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 32, pp. 8165–8169, 2005.

[65] C. Parker, “Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer,” *The Lancet Oncology*, vol. 5, no. 2, pp. 101 – 106, 2004.

[66] R. F. Wolff, S. Ryder, A. Bossi, A. Briganti, J. Crook, A. Henry, J. Karnes, L. Potters, T. de Reijke, N. Stone, M. Burckhardt, S. Duffy, G. Worthy, and J. Kleijnen, “A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer,” *European Journal of Cancer*, vol. 51, no. 16, pp. 2345 – 2367, 2015.

[67] G. A. Viani, E. J. Stefano, and S. L. Afonso, “Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials,” *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 74, no. 5, pp. 1405 – 1418, 2009.

[68] J. E. Bekelman, N. Mitra, J. Efstathiou, K. Liao, R. Sunderland, D. N. Yeboa, and K. Armstrong, “Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer,” *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 81, no. 4, pp. e325–e334, Nov. 2011.

[69] A. Heidenreich, P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni, N. Mottet, and E. A. o. U. , “EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013,” *Eur Urol*, vol. 65, no. 1, pp. 124–137, Jan 2014.

[70] A. Heidenreich, P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni, and N. Mottet, “EAU Guidelines on Prostate

Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer,” *European Urology*, vol. 65, no. 2, pp. 467 – 479, 2014.

[71] C. J. Ryan, M. R. Smith, J. S. de Bono, A. Molina, C. J. Logothetis, P. de Souza, K. Fizazi, P. Mainwaring, J. M. Piulats, S. Ng, J. Carles, P. F. Mulders, E. Basch, E. J. Small, F. Saad, D. Schrijvers, H. Van Poppel, S. D. Mukherjee, H. Suttman, W. R. Gerritsen, T. W. Flaig, D. J. George, E. Y. Yu, E. Efstathiou, A. Pantuck, E. Winqvist, C. S. Higano, M.-E. Taplin, Y. Park, T. Kheoh, T. Griffin, H. I. Scher, and D. E. Rathkopf, “Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy,” *N Engl J Med*, vol. 368, no. 2, pp. 138–148, Dec. 2012.

[72] E. D. Crawford, C. S. Higano, N. D. Shore, M. Hussain, and D. P. Petrylak, “Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies,” *The Journal of Urology*, vol. 194, no. 6, pp. 1537 – 1547, 2015.

[73] G. Gravis, K. Fizazi, F. Joly, S. Oudard, F. Priou, B. Esterni, I. Latorzeff, R. Delva, I. Krakowski, B. Laguerre, F. Rolland, C. Théodore, G. Deplanque, J. M. Ferrero, D. Pouessel, L. Mourey, P. Beuzeboc, S. Zanetta, M. Habibian, J. F. Berdah, J. Dauba, M. Baciuchka, C. Platini, C. Linassier, J. L. Labourey, J. P. Machiels, C. El Kouri, A. Ravaud, E. Suc, J. C. Eymard, A. Hasbini, G. Bousquet, and M. Soulie, “Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial,” *Lancet Oncol*, vol. 14, no. 2, pp. 149–158, Feb 2013.

[74] N. D. James, M. R. Sydes, N. W. Clarke, M. D. Mason, D. P. Dearnaley, M. R. Spears, A. W. S. Ritchie, C. C. Parker, J. M. Russell, G. Attard, J. de Bono, W. Cross, R. J. Jones, G. Thalmann, C. Amos, D. Matheson, R. Millman, M. Alzouebi, S. Beesley, A. J. Birtle, S. Brock, R. Cathomas, P. Chakraborti, S. Chowdhury, A. Cook, T. Elliott, J. Gale, S. Gibbs, J. D. Graham, J. Hetherington, R. Hughes, R. Laing, F. McKinna, D. B. McLaren, J. M. O’Sullivan, O. Parikh, C. Peedell, A. Protheroe, A. J. Robinson, N. Srihari, R. Srinivasan, J. Staffurth, S. Sundar, S. Tolan, D. Tsang, J. Wagstaff, and M. K. B. Parmar, “Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial,” *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10024, pp. 1163–1177, Mar. 2016.

- [75] C. J. Sweeney, Y.-H. Chen, M. Carducci, G. Liu, D. F. Jarrard, M. Eisenberger, Y.-N. Wong, N. Hahn, M. Kohli, M. M. Cooney, R. Dreicer, N. J. Vogelzang, J. Picus, D. Shevrin, M. Hussain, J. A. Garcia, and R. S. DiPaola, “Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer,” *The New England journal of medicine*, vol. 373, no. 8, pp. 737–746, Aug. 2015.
- [76] I. F. Tannock, R. de Wit, W. R. Berry, J. Horti, A. Pluzanska, K. N. Chi, S. Oudard, C. Théodore, N. D. James, I. Turesson, M. A. Rosenthal, and M. A. Eisenberger, “Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 15, pp. 1502–1512, 2004, PMID: 15470213.
- [77] S. D. Fosså, P. H. Slee, M. Brausi, S. Horenblas, R. R. Hall, J. W. Hetherington, N. Aaronson, L. de Prijck, and L. Collette, “Flutamide Versus Prednisone in Patients With Prostate Cancer Symptomatically Progressing After Androgen-Ablative Therapy: A Phase III Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 1, pp. 62–71, Jan. 2001.
- [78] J. S. de Bono, S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J.-P. Machiels, I. Kocak, G. Gravis, I. Bodrogi, M. J. Mackenzie, L. Shen, M. Roessner, S. Gupta, A. O. Sartor, and T. R. O. P. I. C Investigators, “Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.” *Lancet*, vol. 376, no. 9747, pp. 1147–1154, Oct 2010.
- [79] P. W. Kantoff, C. S. Higano, N. D. Shore, E. R. Berger, E. J. Small, D. F. Penson, C. H. Redfern, A. C. Ferrari, R. Dreicer, R. B. Sims, Y. Xu, M. W. Frohlich, and P. F. Schellhammer, “Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 5, pp. 411–422, 2010, PMID: 20818862.
- [80] A. Briganti, F. K.-H. Chun, A. Salonia, G. Zanni, V. Scattoni, L. Valiquette, P. Rigatti, F. Montorsi, and P. I. Karakiewicz, “Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy,” *European Urology*, vol. 49, no. 6, pp. 1019 – 1027, 2006.
- [81] S. A. Joslyn and B. R. Konety, “Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer,” *Urology*, vol. 68, no. 1, pp. 121 – 125, 2006.

- [82] F. C. Burkhard, M. Schumacher, and U. E. Studer, “The role of lymphadenectomy in prostate cancer,” *Nat Clin Pract Urol*, vol. 2, no. 7, pp. 336–342, Jul. 2005.
- [83] T. Millin, “Retropubic prostatectomy a new extravesical technique: report on 20 cases,” *The Lancet*, vol. 246, no. 6379, pp. 693 – 696, 1945, originally published as Volume 2, Issue 6379.
- [84] P. C. Walsh, “The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy,” *The Journal of Urology*, vol. 177, no. 5, pp. 1632 – 1635, 2007.
- [85] W. Schuessler, L. Kavoussi, R. Clayman, and T. Vancaille, “Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report,” *J Urol*, vol. 147, p. 246A, 1992.
- [86] J. Binder and W. Kramer, “Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy,” *BJU International*, vol. 87, no. 4, pp. 408–410, 2001.
- [87] R. Tooher, P. Swindle, H. Woo, J. Miller, and G. Maddern, “Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: A systematic review of comparative studies,” *The Journal of Urology*, vol. 175, no. 6, pp. 2011 – 2017, 2006.
- [88] A. D. Asimakopoulos, C. T. Pereira Fraga, F. Annino, P. Pasqualetti, A. A. Calado, and C. Mugnier, “Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy,” *The Journal of Sexual Medicine*, vol. 8, no. 5, pp. 1503–1512, 2011.
- [89] M. A. Orvieto and V. R. Patel, “Evolution of robot-assisted radical prostatectomy,” *Scandinavian Journal of Surgery*, vol. 98, no. 2, pp. 76–88, 2009.
- [90] T. R. Foundation, “R: The R Project for Statistical Computing.” [Online]. Available: <https://www.r-project.org/> Zugriff am 02.11.2017
- [91] T. Schlomm, H. Heinzer, T. Steuber, G. Salomon, O. Engel, U. Michl, A. Haese, M. Graefen, and H. Huland, “Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy,” *Eur Urol*, vol. 60, no. 2, pp. 320–329, Aug 2011.

- [92] L. Budäus, H. Isbarn, T. Schlomm, H. Heinzer, A. Haese, T. Steuber, G. Salomon, H. Huland, and M. Graefen, "Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy." *Eur Urol*, vol. 56, no. 2, pp. 317–324, Aug 2009.
- [93] T. Steuber, H. Heinzer, M. Graefen, and A. Haese, "Continence and 30 day morbidity of da vinci robotic assisted vs. open prostatectomy in obese men (bmi \geq 30) - results from a propensity score matched pair analysis of 230 prostate cancer patients," *BJU international*, vol. 110, pp. 72–72, Oct. 2012.
- [94] M. R. Cooperberg, C. J. Kane, J. E. Cowan, and P. R. Carroll, "Adequacy of lymphadenectomy among men undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy." *BJU Int*, vol. 105, no. 1, pp. 88–92, Jan 2010.
- [95] J. C. Hu, S. M. Prasad, X. Gu, S. B. Williams, S. R. Lipsitz, P. L. Nguyen, T. K. Choueiri, W. W. Choi, and A. V. D'Amico, "Determinants of performing radical prostatectomy pelvic lymph node dissection and the number of lymph nodes removed in elderly men." *Urology*, vol. 77, no. 2, pp. 402–406, Feb 2011.
- [96] B. Beyer, P. Tennstedt, K. Boehm, J. Schiffmann, A. Haese, and M. Graefen, "Pd14-08 amount of dissected lymph nodes during radical prostatectomy does not depend on surgical approach in a single high-volume center," *The Journal of Urology*, vol. 191, no. 4, pp. e413–e414, 2014.

8. Anhang

Tabelle 4: Descriptive statistics of 1,920 patients with localized prostate cancer treated with either robot-assisted or open radical prostatectomy in 2013 at the Martini-Clinic Prostate Cancer Center [14]

Parameter	Overall n=1,920	ORP n=1,345 (70.1%)	RARP n=575 (29.9%)	p- value
Patient age (years) mean (median) IQR range	64.2 (64.9) 59.4-69.9 36.8-78.4	64.4 (65.1) 59.6-70.1 36.8-77.5	63.6 (64.3) 59.0-69.0 41.7-78.4	0.02
Patient age categories n (%) ≤59 60-64 65-68 ≥69	456 (23.8) 403 (21.0) 409 (21.3) 652 (34.0)	311 (23.1) 269 (20.0) 287 (21.3) 478 (35.5)	145 (25.2) 134 (23.3) 122 (21.2) 174 (30.3)	0.1
Health insurance n (%) public private	957 (49.8) 963 (50.2)	686 (51.0) 659 (49.0)	271 (47.1) 304 (52.9)	0.1
Body mass index (kg/m ²) mean (median) IQR range	26.7 (26.3) 24.3-28.6 18.0-42.8	26.6 (26.2) 24.3-28.4 18.0-38.3	27.2 (26.6) 24.4-29.4 19.3-42.8	0.008
Body mass index (kg/m ²) n (%) <25 25-29.9 ≥30	648 (33.8) 960 (50.0) 312 (16.2)	460 (32.9) 702 (50.2) 183 (13.1)	188 (30.4) 258 (41.7) 129 (20.9)	<0.001
Prostate volume (ml) mean (median) IQR range	41.7 (37.0) 29-50 8-173	41.9 (37.0) 29-50 9-173	41.2 (38.0) 28.5-50.0 8-170	0.8

Parameter	Overall n=1,920	ORP n=1,345 (70.1%)	RARP n=575 (29.9%)	p- value
PSA (ng/ml) mean (median) IQR range	10.3 (7.4) 5.3-11.0 0.1-500	10.8 (7.6) 5.3-11.8 0.1-500	9.0 (7.0) 5.2-10.1 0.5-95.4	0.01
PSA (ng/ml) n (%) ≤10 10–20 >20	1,366 (71.1) 420 (21.9) 134 (7.0)	931 (69.2) 307 (22.8) 107 (8.0)	435 (75.7) 113 (19.7) 27 (4.7)	0.006
Clinical tumor stage n (%) ≤cT2a cT2b ≥cT2c	1,775 (92.4) 104 (5.4) 41 (2.1)	1,231 (91.5) 80 (5.9) 34 (2.5)	544 (94.6) 24 (4.2) 7 (1.2)	0.050
Biopsy Gleason score n (%) ≤3+3 3+4 4+3 ≥4+4	703 (36.6) 598 (31.1) 266 (13.9) 353 (18.4)	484 (36.0) 407 (30.3) 186 (13.8) 268 (19.9)	219 (38.1) 191 (33.2) 80 (13.9) 85 (14.8)	0.06
D´Amico risk group n (%) low intermediate high	511 (26.6) 974 (50.7) 435 (22.7)	343 (25.5) 671 (49.9) 331 (24.6)	168 (29.2) 303 (52.7) 104 (18.1)	0.006
Pathological tumor stage n (%) ≤pT2 pT3a ≥pT3b	1,220 (63.5) 411 (21.4) 289 (15.1)	836 (62.2) 280 (20.8) 229 (17.0)	384 (66.8) 131 (22.8) 60 (10.4)	0.001
Pathological Gleason score n (%) ≤3+3 3+4 4+3 ≥4+4	175 (9.1) 1,151 (59.9) 417 (21.7) 177 (9.2)	116 (8.6) 795 (59.1) 293 (21.8) 141 (10.5)	59 (10.3) 356 (61.9) 124 (21.6) 36 (6.3)	0.02

Parameter	Overall n=1,920	ORP n=1,345 (70.1%)	RARP n=575 (29.9%)	p- value
Nodal stage n (%)				
pN0	1,447 (75.4)	993 (73.8)	454 (79.0)	<0.001
Nx	265 (13.8)	175 (13.0)	90 (15.7)	
pN1	208 (10.8)	177 (13.2)	31 (5.4)	
Non organ-confined disease* n (%)	723 (37.7)	526 (39.1)	197 (34.3)	0.045
Surgical margin n (%)				
R0	1,578 (82.2)	1,102 (81.9)	476 (82.8)	0.7
Rx	42 (2.2)	32 (2.4)	10 (1.7)	
R1	300 (15.6)	211 (15.7)	89 (15.5)	
Pelvic lymph node dissection n (%) performed	1,655 (86.2)	1,170 (87.0)	485 (84.3)	0.1
Yielded lymph nodes during PLND mean (median)	16.3 (14.0)	17.7 (16.0)	12.8 (11.0)	<0.001
IQR	7-23	8.5-24	5-18	
range	0-95	0-95	0-66	
Nerve sparing n (%)				
bilateral	1,275 (66.4)	883 (65.7)	392 (68.2)	0.5
unilateral	499 (26.0)	356 (26.5)	143 (24.9)	
no nerve sparing	146 (7.6)	106 (7.9)	40 (7.0)	
Operating room time (minutes)				
mean (median)	200 (190.0)	190 (185.0)	223 (215)	<0.001
IQR	168-225	165-213	180-258	
range	38-418	38-355	95-418	
Blood loss (ml)				
mean (median)	649 (550)	799 (700)	297 (250)	<0.001
IQR	350-800	500-950	150-400	
range	0-6,000	0-6,000	0-1,600	

ORP: open radical prostatectomy, RARP: robot-assisted radical prostatectomy, PSA: prostate specific antigen, IQR: interquartile range, *: pathological tumor stage \geq pT3 and/or pN1, PLND: pelvic lymph node dissection

Tabelle 5: Univariable and multivariable logistic regression analyses predicting robot-assisted radical prostatectomy within prostate cancer patients treated with either robot-assisted or open radical prostatectomy in 2013 at the Martini-Clinic Prostate Cancer Center [14]

	Univariable logistic regression analyses		Multivariable logistic regression analyses	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Body mass index (kg/m ²)				
<25	1 (ref.)		1 (ref.)	
25-29.9	0.9 (0.7-1.1)	0.4	0.9 (0.7-1.1)	0.4
≥30	1.7 (1.3-2.3)	<0.001	1.8 (1.3-2.4)	<0.001
PSA (ng/ml)				
≤10	1 (ref.)		1 (ref.)	
10-20	0.8 (0.6-1.0)	0.055	0.8 (0.6-1.0)	0.059
>20	0.7 (0.4-1.0)	0.03	0.6 (0.4-1.0)	0.03
Age (years)				
≤59	1 (ref.)		1 (ref.)	
60-64	1.1 (0.8-1.4)	0.7	1.1 (0.8-1.5)	0.5
65-68	0.9 (0.7-1.2)	0.4	1.0 (0.7-1.3)	0.8
≥69	0.7 (0.6-1.0)	0.02	0.9 (0.7-1.1)	0.3
Clinical tumor stage				
≤cT2a	1 (ref.)		1 (ref.)	
cT2b	0.7 (0.4-1.0)	0.08	0.8 (0.5-1.2)	0.3
≥cT2c	0.5 (0.2-1.0)	0.056	0.7 (0.3-1.5)	0.3
Biopsy Gleason score				
≤3+3	1 (ref.)		1 (ref.)	
3+4	1.1 (0.9-1.3)	0.6	1.0 (0.8-1.3)	0.7
4+3	1.0 (0.7-1.3)	1.0	1.0 (0.7-1.4)	0.9
≥4+4	0.7 (0.5-1.0)	0.02	0.8 (0.6-1.1)	0.2
Health insurance				
public	1 (ref.)		1 (ref.)	
private	1.2 (0.9-1.4)	0.07	1.2 (0.9-1.5)	0.07

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref.: reference, PSA: prostate specific antigen.

9. Danksagung

Mein Dank gilt meiner gesamten Familie für die moralische und finanzielle Unterstützung und den langen Atmen. Insbesondere danke ich meiner Frau, die „den Laden am Laufen hielt“ und meinen Kindern, die mir zwischendurch zeigen, was im Leben wirklich wichtig ist.

Weiterhin danke ich meinem Doktorvater Prof. Schlomm und meinem Betreuer Dr. Tennstedt für die Unterstützung während der gesamten Zeit.

10. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: