

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie am UKE, Klinikdirektorin

Prof. Dr. med. Margit Fisch

## **Auswirkungen von Adipositas auf perioperative, funktionelle und onkologische Ergebnisse nach robotergestützter radikaler Prostatektomie in einem Zentrum mit hohem Aufkommen**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Sergey Sarychev  
aus Neustrelitz, Deutschland

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.11.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alexander Haese**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Sami-Ramzi Leyh Bannurah**

## **Inhalt**

|  |    |
|--|----|
| <b>Publikation (Originalversion)</b> .....                 | 4  |
| <b>Abkürzungen</b> .....                                   | 11 |
| <b>Einführung und Vorstellung der Publikation</b> .....    | 12 |
| <b>Ergebnisse</b> .....                                    | 15 |
| <b>Diskussion</b> .....                                    | 17 |
| <b>Fazit</b> .....   | 22 |
| <b>Zusammenfassung (Deutsch)</b> .....                     | 23 |
| <b>Zusammenfassung (English)</b> .....                     | 24 |
| <b>Erklärung des Eigenanteils an der Publikation</b> ..... | 25 |
| <b>Referenzen</b> .....                                    | 26 |
| <b>Danksagung</b> .....                                    | 30 |
| <b>Curriculum Vitae</b> .....                              | 31 |
| <b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....                  | 32 |



# Impact of obesity on perioperative, functional and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy in a high-volume center

Sergey Sarychev<sup>1</sup> · Jorn H. Witt<sup>2</sup> · Christian Wagner<sup>2</sup> · Matthias Oelke<sup>2</sup> · Andreas Schuette<sup>2</sup> · Nikolaos Liakos<sup>2</sup> · Theodoros Karagiannis<sup>2</sup> · Mikolaj Mendrek<sup>2</sup> · Mykyta Kachanov<sup>3,4</sup> · Markus Graefen<sup>3</sup> · Malte W. Vetterlein<sup>5</sup> · Christian P. Meyer<sup>6</sup> · Zhe Tian<sup>7</sup> · Sami-Ramzi Leyh-Bannurah<sup>2</sup>

Received: 5 January 2022 / Accepted: 6 March 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

## Abstract

**Objective** To compare surgical, oncological and functional outcomes between obese vs. normal-weight prostate cancer (PCa) patients treated with robotic-assisted radical prostatectomy (RARP).

**Materials and methods** We assessed 4555 consecutive RARP patients from a high-volume center 2008–2018. Analyses were restricted to normal-weight vs. obese patients ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Multivariable cox regression analyses (MVA) assessed the effect of obesity on biochemical recurrence (BCR), metastatic progression (MP), erectile function and urinary continence recovery. Analyses were repeated after propensity score matching.

**Results** Before matching, higher rates of pathological Gleason Grade group  $\geq 4$  (14 vs. 18%;  $p = 0.004$ ) and pT3 stage (33 vs. 35%;  $p = 0.016$ ) were observed in obese patients, with similar observations for surgery time, blood loss and 30-day wound- and surgical complication rates. For normal-weight vs. obese patients, BCR- and MP-free rates were 86 vs. 85% ( $p = 0.97$ ) and 97.5 vs. 97.8% ( $p = 0.8$ ) at 48 months. Similarly, rates of erectile function at 36 months and urinary continence at 12 months were 56 vs. 49% ( $p = 0.012$ ) and 88 vs. 85% ( $p = 0.003$ ), respectively. Before and after propensity score matching, obesity had no effect on BCR or MP, but a negative effect on erectile function (matched HR 0.87, 95%CI 0.76–0.99;  $p = 0.029$ ) and urinary continence recovery (matched HR 0.91, 95%CI 0.84–0.98;  $p = 0.014$ ).

**Conclusions** Obesity did not represent a risk factor of BCR or MP after RARP despite higher rates of adverse pathological features. However, obesity was associated with higher risk of perioperative morbidity and impaired functional outcomes. Such information is integral for patient counselling. Thus, weight loss before RARP should be encouraged.

**Keywords** Body mass index · Prostate cancer · Urinary stress incontinence · Morbid obesity

## Abbreviations

BCR Biochemical recurrence  
MP Metastatic progression

BMI Body mass index  
CCI Charlson comorbidity index  
CDC Clavien–Dindo complication  
GGG Gleason grade group  
IQR Interquartile range

Sergey Sarychev and Jorn H. Witt have contributed equally to this work.

✉ Sami-Ramzi Leyh-Bannurah  
s.bannurah@googlemail.com

<sup>1</sup> Department of Urology, Spital Thurgau AG, Frauenfeld, Switzerland

<sup>2</sup> Prostate Center Northwest, Department of Urology, Pediatric Urology and Uro-Oncology, St. Antonius-Hospital, Gronau, Germany

<sup>3</sup> Martini-Klinik Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>4</sup> Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>5</sup> Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>6</sup> Department of Urology, Herford Hospital, Campus OWL, Ruhr-University Bochum, Herford, Germany

<sup>7</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, QC, Canada

|      |  |
|------|--|
| LRM  | Logistic regression model              |
| MVA  | Multivariable cox regression analyses  |
| PCa  | Prostate cancer                        |
| PSA  | Prostate-specific antigen              |
| RARP | Robotic-assisted radical prostatectomy |

## Introduction

The prevalence of obesity and associated health- and economic burden increases in most industrialized countries [1].

It remains unclear whether obesity translates into greater rates of unfavourable prostate cancer (PCa) outcomes, particularly compared to normal-weight men. Previous series suggested that obese PCa patients harbour more unfavourable tumour characteristics and have worse oncological outcomes after local treatment, such as open or robotic-assisted radical prostatectomy (RARP), than normal-weight men. Possible explanations include the interplay of obese-associated comorbidity, obese-modulated tumour biology through, e.g., estrogens, testosterone, insulin, insulin-like growth factor, etc. [2, 3] and a more challenging primary PCa diagnosis and staging. Accordingly, lower serum PSA concentration might result in delayed PCa detection and underestimation of tumour stage [4, 5]. Similarly, a difficult transrectal biopsy might result in lower PCa detection or higher misclassification rates [6]. Finally, obese PCa patients represent a surgical challenge, which might result in higher perioperative morbidity and complication rates [7–10]. Consequently, these factors might also impair functional outcomes [10, 11].

Taken together, data on PCa and risk of biochemical recurrence (BCR) or metastatic progression (MP) in obese patients are heterogeneous and contradictory, specifically with regard to RARP. However, previous series included very limited numbers of severely or morbidly obese patients (BMI  $\geq 35.0$  and  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, respectively) [11–17]. Latter could be at even greater risk for adverse pathology and impaired oncological and functional outcomes compared to normal-weight men [12–15]. Despite eventually accounting for centers, most analyses did not include surgical expertise, which potentially neutralizes obesity-associated surgical risks [11, 12, 16]. Moreover, comorbidities that might confound biological mechanisms of obesity and oncological outcomes were often not included [11–13, 16]. Finally, most series analyzed open rather than robotic-assisted RP for their analyses [13, 17].

The aim of this study was to determine whether obesity represents a risk factor for earlier BCR in PCa patients exclusively treated with RARP in a high-volume center cohort. We also assessed whether obesity impairs functional outcomes and is associated with greater complication rates.

## Materials and methods

### Patient selection

A total of 9729 patients who underwent RARP at the Prostate Center Northwest, Gronau, Germany between 2008 and 2018 with complete clinicopathological data recorded within the prospective institutional database were included in the study. Patients with neoadjuvant androgen deprivation therapy, prior local therapy of the prostate, suspected metastases at preoperative staging or PSA values  $> 50$  ng/ml were excluded. Patients were stratified according to BMI, as normal weight (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obesity class I–III ( $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>). Analyses were restricted to a total of 4,555 patients with normal weight vs. obesity class I–III.

### Outcomes

Surgical/pathological outcomes included positive surgical margin status, nerve-sparing side (bilateral, unilateral, none), RARP duration, and estimated blood loss. 30-day complication rates were graded with the Clavien–Dindo classification (CDC)  $\geq 3a$  (i.e., requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention) [8, 18] and also grouped as described previously [19].

Oncological outcomes included BCR, defined as consecutive PSA levels  $\geq 0.2$  ng/ml, and MP, based on radiographic detection of metastases at any imaging modality (PSMA PET-CT, conventional CT scan, bone scintigraphy, etc.). Post-RARP imaging was initiated at discretion of the treating physician or urologist.

Erectile function recovery and potency were defined as an International Index of Erectile Function score  $\geq 18$  or score  $\geq 3$  at the second question [20, 21]. Similarly, recovery of urinary continence was defined as up to one pad usage within 24 h (safety pad) or a score of  $\leq 2$  at the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form Questions 1 and 2 [22]. or an International Continence Society male questionnaire score of  $\leq 1$  at each of the three questions I2, I3 and I4. A stricter definition was applied to preoperative continence, which did not allow for preoperative pad usage.

### Propensity score matching

We used propensity score matching at 1:1 ratio to create similar cohorts between RARP patients with normal weight vs. obese class I–III. To ensure that matching resulted in improved balance between weight groups, standardized mean differences were checked. Propensity

score matching variables consisted of surgical expertise, age, preoperative serum PSA, prostate weight, pathological Gleason Grade group (GGG) (1 [REF] vs. 2 vs. 3 vs.  $\geq 4$ ), tumour stage (T2 [REF] vs. T3 vs. T4), and nodal stage (pN0 [REF] vs. pN1).

## Statistical analyses

Chi-square test was used for categorical and t test for continuous variables. For graphical display, either cumulative incidence (recovery of erectile function or urinary continence) or Kaplan–Meier curves (BCR or MP) were plotted. The log-rank tested for respective differences between RARP patients with normal weight vs. obesity class I–III. Multivariable cox regression analyses (MVA) relied on same variables that were used for the propensity score matching and assessed the effect of obesity on BCR, MP, erectile function recovery and urinary continence recovery after RARP. MVA of MP additionally contained BCR and postoperative radiation therapy, which were modeled as time-dependent covariates [23]. Analyses were repeated after propensity-score matching. The MVA of erectile function and urinary continence recovery were restricted to preoperatively potent men with at least unilateral nerve-sparing and continent men respectively. Analyses were performed before and after propensity-score matching.

All tests were two-sided with a statistical significance set at  $p < 0.05$ . Analyses were performed with the statistical package for R (R Foundation for Statistical Computing, version 3.2.2).

## Results

### Demographics

Before propensity score matching, for 2,854 normal-weight vs. 1,701 obese patients, the median age was 65 (IQR 59–70) vs. 64 years (IQR 59–69) and the median PSA value was 7.5 (IQR 5.5–11) vs. 7.4 ng/ml (IQR 5.4–11; Table 1), respectively. Higher Charlson Comorbidity Index (CCI) score proportions  $\geq 3$  were observed in obese patients, 5.4 vs. 10% ( $p < 0.001$ ). Rates of positive surgical margin (8.4 vs. 12%;  $p < 0.001$ ) and of unfavourable disease, pathological GGG  $\geq 4$  (14 vs. 18%;  $p = 0.004$ ) and pT3 stage (33 vs. 35%;  $p = 0.016$ ), were significantly higher in obese patients. After propensity score matching, differences of GGG and tumour stage were insignificant, but preoperative urinary continence and potency rates remained significantly higher in normal-weight patients (97 vs. 95%,  $p = 0.009$ , and 74 vs. 62%,  $p < 0.001$ ).

### Surgical outcomes and 30-day complications

Before propensity score matching, median RARP duration was significantly longer 140 (IQR 120–168) vs. 150 min (IQR 130–180;  $p < 0.001$ ) in obese men. Similarly, estimated blood loss was higher with 150 (IQR 100–200) vs. 250 ml (IQR 150–400;  $p < 0.001$ ; Table 2). CDC  $\geq 3a$ , or wound complications and miscellaneous surgical complications were higher in obese patients, with 3.1 vs. 4.6% ( $p = 0.009$ ), 1.2 vs. 1.9% ( $p = 0.044$ ) and 1.7 vs. 2.7% ( $p = 0.032$ ). No rectum injury occurred. Most differences persisted after propensity score matching.

### Oncological outcomes

A total of 2,747 (63%) patients were normal weight and 1,616 (37%) were obese. Median follow-up of BCR-free patients was 48 months (IQR 13–85). At 12 and 48 months after RARP, BCR-free rates for normal weight vs. obese patients were 96 vs. 97% and 86 vs. 85%, respectively ( $p = 0.97$ ; Supplemental Fig. 1a). In MVA after propensity score matching, obesity was not associated with shorter time to BCR (matched HR 0.89, 95%CI 0.75–1.06;  $p = 0.19$ ; Table 3).

Median follow-up of MP-free patients was 48 months (IQR 17–85). At 48 months after RARP, MP-free rates for normal weight vs. obese patients were 97.5 vs. 97.8% ( $p = 0.8$ ; Supplemental Fig. 2a). In MVA after propensity score matching, which additionally adjusted for postoperative radiotherapy and BCR, obesity was not associated with shorter time to MP (matched HR 0.78, 95%CI 0.43–1.4;  $p = 0.4$ ; Table 3).

It is of note that rates of adjuvant or salvage radiation and/or androgen deprivation therapy were similar between normal-weight vs. obese men, before (16 vs. 17%;  $p = 0.3$ ) and after propensity score matching (19 vs. 17%;  $p = 0.2$ ; data not shown).

### Erectile function recovery

Of preoperatively potent patients, 1,864 (68%) were normal weight and 882 (32%) were obese. Median follow-up of those without erectile function recovery in our observation period was 30 months (IQR 12–62). At 36 months after RARP, 56% normal-weight vs. 49% obese men recovered erectile function ( $p = 0.012$ ; Supplemental Fig. 3a). In MVA after propensity score matching, obesity was associated with longer time to erectile function recovery (matched HR 0.87 95%CI 0.76–0.99;  $p = 0.029$ ; Table 3).

**Table 1** Baseline characteristics of 4555 prostate cancer patients treated with robotic-assisted radical prostatectomy at the Prostate Center Northwest, Gronau, Germany between 2006 and 2018 stratified according to normal weight ( $n=2854$ ) and obesity class I–III ( $n=1701$ ) before and after propensity score matching

| Value                                       | Obesity class I–III ( $n=1701$ )                  |           | Before propensity score matching <sup>a</sup> |           |                            | After propensity score matching <sup>a</sup> |                            |            |        |
|---|---|-----------|---|-----------|----------------------------|--|----------------------------|------------|--------|
|   | Normal weight ( $n=2854$ )                        | $P$ value | Normal weight ( $n=2854$ )                    | $P$ value | Normal weight ( $n=2854$ ) | $P$ value                                    | Normal weight ( $n=1701$ ) | $P$ value  |        |
| Age, years, median (IQR)                    | 64  | (59–69)   | 65  | (59–70)   | 0.07                       | 64   | (59–69)                    | 0.7        |        |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)       | 32  | (31–34)   | 24  | (23–25)   | <0.001                     | 24   | (23–25)                    | <0.001     |        |
| Preoperative serum PSA, ng/ml, median (IQR) | 7.4   | (5.4–11)  | 7.5   | (5.5–11)  | 1                          | 7.6  | (5.6–11)                   | 0.3        |        |
| Preoperative continent, $n$ (%)             | 1617  | 95%       | 2775  | 97%       | <0.001                     | 1648   | 97%                        | 0.009      |        |
| Preoperative potent, $n$ (%)                | 1059  | 62%       | 2097  | 73%       | <0.001                     | 1267   | 74%                        | <0.001     |        |
| Charlson comorbidity index, $n$ (%)         | 0   | 830       | 49%   | 1831      | 64%                        | <0.001                                       | 1113                       | 65%        | <0.001 |
|   | 1   | 457       | 27%   | 587       | 21%                        |  | 335                        | 20%        |        |
|   | 2   | 239       | 14%   | 281       | 9.9%                       |  | 176                        | 10%        |        |
|   | $\geq 3$  | 175       | 10%   | 155       | 5.4%                       |  | 77                         | 4.5%       |        |
|   | Surgical expertise, number of cases, median (IQR) | 621       | (173–2180)                                    | 989.5     | (249–2735)                 | <0.001                                       | 762                        | (203–2054) | 0.3    |
| Prostate weight, g, median (IQR)            | 47  | (37–60)   | 44  | (35–56)   | <0.001                     | 46   | (37–59)                    | 0.3        |        |
| Lymph-node invasion, $n$ (%)                | 148   | 8.7%      | 205   | 7.2%      | 0.07                       | 144  | 8.5%                       | 0.9        |        |
| Positive surgical margins, $n$ (%)          | 203   | 12%       | 241   | 8.4%      | <0.001                     | 159  | 9.3%                       | 0.017      |        |
| Pathological Gleason grade group, $n$ (%)   | 1   | 496       | 29%   | 936       | 33%                        | 0.004  | 490                        | 29%        | 0.9    |
|   | 2   | 552       | 32%   | 920       | 32%                        |  | 556                        | 33%        |        |
|   | 3   | 352       | 21%   | 595       | 21%                        |  | 366                        | 22%        |        |
|   | $\geq 4$  | 301       | 18%   | 403       | 14%                        |  | 289                        | 17%        |        |
|   | Pathological tumour stage, $n$ (%)                | pT2       | 1048  | 62%       | 1861                       | 65%  | 0.016                      | 1041       | 61%    |
| pT3   |   | 602       | 35%   | 940       | 33%                        |  | 613                        | 36%        |        |
| pT4   |   | 51        | 3.0%  | 53        | 1.9%                       |  | 47                         | 2.8%       |        |

IQR interquartile range

<sup>a</sup>Matched by age, surgical expertise, preoperative serum PSA, prostate weight, pathological ISUP grade group, tumour stage, and nodal stage

## Urinary continence recovery

Of preoperatively continent patients, 2,499 (64%) were normal weight and 1,388 (36%) were obese. Median follow-up of those preoperatively continent patients, whose urinary continence did not recover in the observation period, was 13 months (IQR 6.1–37). At 12 months after RARP, 88% normal weight vs. 85% obese men recovered urinary continence ( $p=0.003$ , Supplemental Fig. 4a). In MVA after propensity score matching, obesity was associated with longer time to urinary continence recovery (matched HR 0.91, 95%CI 0.84–0.98;  $p=0.014$ ; Table 3).

## Discussion

Obesity represents an increasing demographic health concern in industrialized countries. To date, the potential association between obesity and PCa is based on contradictory studies [24]. Of those, most did not include relevant samples of obesity class II–III [8–10, 14]. Moreover, analyses did not clearly differentiate between obesity as a major surgical challenge and obesity as potential pathophysiological PCa risk factor. In consequence, it is mandatory to account for surgical expertise and the surgical approach. Thus, we aimed to analyze the effect of obesity

**Table 2** Surgical outcomes and 30-day complications of 4555 prostate cancer patients treated with robotic-assisted radical prostatectomy at the Prostate Center Northwest, Gronau, Germany between 2006 and 2018 stratified according to normal weight ( $n=2854$ ) and obesity class I-III ( $n=1701$ ) before and after propensity score matching

| Value  | Obesity class I-III<br>( $n=1,701$ ) |           | Before propensity score matching <sup>a</sup> |           | After propensity score matching <sup>a</sup> |           |           |        |
|--|--------------------------------------|-----------|---|-----------|--|-----------|-----------|--------|
|  | Normal weight<br>( $n=2,854$ )       | $P$ value | Normal weight<br>( $n=2,854$ )                | $P$ value | Normal weight<br>( $n=1,701$ )               | $P$ value |           |        |
| RARP duration,<br>min, median<br>(IQR)       | 150                                  | (130–180) | 140   | (120–168) | <0.001                                       | 146       | (120–171) | <0.001 |
| Estimated blood<br>loss, ml,<br>median (IQR) | 250                                  | (150–400) | 150   | (100–200) | <0.001                                       | 150       | (100–200) | <0.001 |
| 30-Day complications*, $n$ (%)               |                                      |           |   |           |  |           |           |        |
| $\leq 2$                                     | 1623                                 | 95%       | 2767  | 97%       | 0.009  | 1651      | 97%       | 0.015  |
| $\geq 3a$                                    | 78                                   | 4.6%      | 87  | 3.1%      |  | 50        | 2.9%      |        |
| 30-Day complications, $n$ (%) <sup>*</sup>   |                                      |           |   |           |  |           |           |        |
| Genitourinary                                | 11                                   | 0.7%      | 7   | 0.3%      | 0.065  | 3         | 0.2%      | 0.061  |
| Wound  | 33                                   | 1.9%      | 33  | 1.2%      | 0.044  | 12        | 0.7%      | 0.003  |
| Miscellaneous surgical                       | 46                                   | 2.7%      | 49  | 1.7%      | 0.032  | 27        | 1.6%      | 0.033  |
| Cardiac                                      | 9                                    | 0.5%      | 12  | 0.4%      | 0.8  | 7         | 0.4%      | 0.8    |
| Respiratory                                  | 2                                    | 0.1%      | 6   | 0.2%      | 0.7  | 3         | 0.2%      | 1      |
| Vascular                                     | 8                                    | 0.5%      | 5   | 0.2%      | 0.13   | 2         | 0.1%      | 0.11   |
| Miscellaneous medical                        | 13                                   | 0.8%      | 15  | 0.5%      | 0.4  | 10        | 0.6%      | 0.7    |
| Blood transfusion                            | 17                                   | 1.0%      | 53  | 1.9%      | 0.031  | 26        | 1.5%      | 0.2    |

RARP robotic-assisted radical prostatectomy

\* According to the Clavien–Dindo classification

<sup>a</sup>Matched by age, surgical expertise, preoperative serum PSA, prostate weight, pathological Gleason Grade grade group, tumour stage, and nodal stage

**Table 3** Cox regression analyses of the effect of obesity on biochemical recurrence, metastatic progression, erectile function recovery and urinary continence recovery after robotic-assisted radical prostatectomy, before and after propensity score matching

|                              | Before propensity score matching |           |           | After propensity score matching |           |           |
|------------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|---------------------------------|-----------|-----------|
|                              | HR                               | 95% CI    | $P$ value | HR                              | 95% CI    | $P$ value |
| Biochemical recurrence*      | 0.90                             | 0.77–1.06 | 0.2       | 0.89                            | 0.75–1.06 | 0.19      |
| Metastatic progression**     | 0.84                             | 0.48–1.5  | 0.6       | 0.78                            | 0.43–1.4  | 0.4       |
| Erectile function recovery*  | 0.86                             | 0.77–0.96 | 0.009     | 0.87                            | 0.76–0.99 | 0.029     |
| Urinary continence recovery* | 0.92                             | 0.86–0.98 | 0.011     | 0.91                            | 0.84–0.98 | 0.014     |

CI confidence interval, HR hazard ratio

\* Adjusted for age, preoperative serum PSA, surgical expertise, prostate weight, pathological Gleason Grade group, tumor stage, and nodal stage; same variables are used in case of propensity score matching

\*\* Additionally adjusted for biochemical recurrence and postoperative radiation therapy modeled as time-dependent variables

on perioperative, oncological and functional outcomes in exclusively RARP-treated patients.

First, we observed significantly higher rates of CCI  $\geq 3$  (4.5 vs. 10%) in obese vs. normal-weight men. It is important to note that each RARP patient is screened for potential cardiovascular conditions before being admitted to RARP, resulting in a selection of men fit enough for

surgery. Thus, potential effects of obese-related comorbidities might be clinically insignificant in such setting.

Second, consistent with the previous series, we demonstrated greater proportions of unfavourable pathological characteristics in normal-weight vs. obese patients [10, 13, 16, 17, 25]. Possible explanations include undergrading at biopsy resulting in delayed detection of PCa and



underestimation of the tumour stage [4–6]. Specifically, we observed substantial rates of GGG upgrading at RARP in obese patients, i.e., 13% in normal-weight vs. 23% in obese class III patients ( $p = 0.03$ ; data not shown). A potential solution is the use of MRI-guided targeted biopsy to avoid substantial PCa misclassification rates [26]. This is further aggravated by higher proportions of transitionally located PCa in obese men, which are more difficult to target and frequently low-risk [15, 27]. Such differences between clinical and pathological characteristics make it mandatory to rely on pathological features for comparisons with normal-weight men.

Third, we confirmed higher estimated blood loss in obese patients, but those did not translate to higher blood transfusion rates after propensity score matching (1.5 vs. 1.0%,  $p = 0.2$ ). Moreover, we can confirm higher complication rates classified as CDC  $\geq 3a$  or as wound- or miscellaneous surgical-related in obese patients [8]. However, rates were marginal and did not exceed 4.6% within obesity classes I–III after propensity score matching.

Fourth, we observed no association between obesity and BCR or MP. These findings are in line with previous PCa center reports, as well as series that support the notion of an obesity paradox, i.e., a protective effect of obesity against progression [13, 16, 17]. This is despite higher positive surgical margin rates in our obese cohort that did not translate to higher BCR rates. However, those rates were accompanied by unfavourable characteristics such as  $\geq pT3$  stage,  $GGG \geq 4$  or  $pN1$ , at which an adverse effect of a positive surgical margin might be canceled out by the aforementioned pathological features [28]. These findings are also consistent with quite similar rates of adjuvant or salvage treatment (i.e., radiation or androgen deprivation therapy), between normal-weight and obese men in our cohort.

Finally, we confirmed a negative effect of obesity on erectile function recovery. This likely represents a combination of obesity, associated cardiovascular and diabetic comorbidities and surgical difficulty of nerve-sparing. Similar negative effect was observed in urinary continence recovery, although high rates of  $\geq 80\%$  continence at 12 months in obese class I–III must be put into relation. However, despite large surgical expertise, further restriction to very experienced surgeons with a cumulative caseload of  $\geq 750$  RARPs diminished any negative effect on urinary continence recovery (data not shown). Such large caseload threshold is in line with contemporary learning curve analyses on RARP that reported higher caseload requirements for specific outcomes [29].

Our study has limitations. First, patients were treated by high-volume RARP surgeons in a single robotic high-volume center, which limits the generalizability of our findings. Second, our data do not enable us to differentiate between central vs. abdominal obesity, which could be identified,

e.g., with absolute waist circumference, waist-hip and waist-stature ratio or sagittal abdominal diameter. Specifically, experienced surgeons particularly consider abdominal obesity as major surgical challenge. Similarly, a metabolic syndrome that comprises a combination of high blood pressure, high blood triglycerides, low levels of HDL cholesterol, and insulin resistance could not be reliably derived from medical files. Finally, our results might only apply to Caucasian men, since Asians have a greater percentage of body fat compared to Caucasians with the same BMI [30].

## Conclusion

We did not identify any association between obesity and BCR or MP despite higher rates of adverse pathological features. Our findings strengthen the notion of neutralization of PCa risk through RARP. However, obesity is associated with higher risk of perioperative morbidity and impaired functional outcomes even in experienced centers. Latter might be overcome by very high surgical expertise. Accordingly, such information is integral for patient counselling and weight loss before RARP should be encouraged.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00345-022-03989-2>.

**Author contributions** SRLB had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: SS, JHW, and SRLB. Acquisition of data: SS, JHW, CW, AS, NL, TK, MM, and SRLB. Analysis and interpretation of data: SS, JHW, SRLB, CW, MO, ZT, and MK. Drafting of the manuscript: SS, JHW, SRLB, and MM. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: CW, AS, NL, TK, MM, MO, SRLB, ZT, and MK. Statistical analysis: SS, SRLB, ZT, and MM. Obtaining funding: SRLB. Administrative, technical, or material support: MM. Supervision: SRLB and JHW. Other: None.

**Funding** This study is supported by an Intuitive Surgical clinical research grant.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Pineda E, Sanchez-Romero LM, Brown M et al (2018) Forecasting future trends in obesity across europe: the value of improving surveillance. *Obes Facts* 11(5):360–371
2. Schnoeller T, Jentzmik F, Rinnab L et al (2013) Circulating free testosterone is an independent predictor of advanced disease in patients with clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 31(2):253–259
3. van Roermund JG, Witjes JA (2007) The impact of obesity on prostate cancer. *World J Urol* 25(5):491–497

4. Banez LL, Albisinni S, Freedland SJ, Tubaro A, De Nunzio C (2014) The impact of obesity on the predictive accuracy of PSA in men undergoing prostate biopsy. *World J Urol* 32(2):323–328
5. Meunier ME, Neuzillet Y, Dreyfus JF et al (2021) PSA and obesity among men with localized prostate cancer: results of the ANDRO-CAN study. *World J Urol* 39(8):2945–2951
6. Sungur M, Çalıřkan S (2018) Obesity is associated with upgrading in prostate cancers. *Folia Med* 60(2):221–225
7. Johnson SC, Packiam VT, Golan S, Cohen AJ, Nottingham CU, Smith ND (2017) The effect of obesity on perioperative outcomes for open and minimally invasive prostatectomy. *Urology* 100:111–116
8. Porcaro AB, Sebben M, Tafuri A et al (2019) Body mass index is an independent predictor of Clavien-Dindo grade 3 complications in patients undergoing robot assisted radical prostatectomy with extensive pelvic lymph node dissection. *J Robot Surg* 13(1):83–89
9. Porcaro AB, Tafuri A, Sebben M et al (2020) High body mass index predicts multiple prostate cancer lymph node metastases after radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Asian J Androl* 22(3):323–329
10. Castle EP, Atug F, Woods M, Thomas R, Davis R (2008) Impact of body mass index on outcomes after robot assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 26(1):91–95
11. Freedland SJ, Branche BL, Howard LE et al (2019) Obesity, risk of biochemical recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *BJU Int* 124(1):69–75
12. Maj-Hes AB, Mathieu R, Ozsoy M et al (2017) Obesity is associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional extended validation study. *Urol Oncol* 35(7):460e1–460e8
13. Schiffmann J, Salomon G, Tilki D et al (2017) Radical prostatectomy neutralizes obesity-driven risk of prostate cancer progression. *Urol Oncol* 35(5):243–249
14. Wei Y, Wu YP, Lin MY et al (2018) Impact of obesity on long-term urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018:8279523
15. Jeong IG, Yoo S, Lee C et al (2017) Obesity as a risk factor for unfavorable disease in men with low risk prostate cancer and its relationship with anatomical location of tumor. *J Urol* 198(1):71–78
16. Wissing M, Chevalier S, McKercher G et al (2019) The relationship between body-mass index, physical activity, and pathologic and clinical outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol* 37(5):789–798
17. Schiffmann J, Karakiewicz PI, Rink M et al (2018) Obesity paradox in prostate cancer: increased body mass index was associated with decreased risk of metastases after surgery in 13,667 patients. *World J Urol* 36(7):1067–1072
18. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213
19. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL et al (2014) Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 32(14):1419–1426
20. Leyh-Bannurah SR, Liakos N, Oelke M et al (2021) Perioperative and postoperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients with prior transurethral subvesical deobstruction: results of a high-volume Center. *J Urol*. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001776>
21. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L et al (2021) Penile rehabilitation strategy after nerve sparing radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Urol* 205(4):1018–1030
22. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P (2004) ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 23(4):322–330
23. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC Jr et al (2014) Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol* 65(6):1171–1177
24. Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henriquez JD et al (2019) Impact of metabolic diseases, drugs, and dietary factors on prostate cancer risk, recurrence, and survival: a systematic review by the european association of urology section of oncological urology. *Eur Urol Focus* 5(6):1029–1057
25. Kok DE, van Roermund JG, Aben KK et al (2011) Body mass index is not a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in Dutch men diagnosed with prostate cancer. *World J Urol* 29(5):695–701
26. Calio BP, Sidana A, Sugano D et al (2018) Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology—does saturation biopsy of index lesion during multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion biopsy help? *J Urol* 199(4):976–982
27. Kachanov M, Leyh-Bannurah SR, Roberts MJ et al (2021) Optimizing combined MRI targeted and systematic biopsy strategies: sparing the mpMRI-negative transitional-zone in presence of exclusively peripheral mpMRI-suspect lesions. *J Urol*. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002248>
28. Martini A, Gandaglia G, Fossati N et al (2019) Defining clinically meaningful positive surgical margins in patients undergoing radical prostatectomy for localised prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 4(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.03.006>
29. Sooriakumaran P, John M, Wiklund P, Lee D, Nilsson A, Tewari AK (2011) Learning curve for robotic assisted laparoscopic prostatectomy: a multi-institutional study of 3794 patients. *Minerva Urol Nefrol* 63(3):191–198
30. Chooi YC, Ding C, Magkos F (2019) The epidemiology of obesity. *Metabolism* 92:6–10

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **Abkürzungen**

AD Adipositas

BCR Biochemisches Rezidiv

BMI Body-Mass-Index

CCI Charlson-Komorbiditätsindex

CDC Clavien-Dindo-Komplikation

GCG Gleason Grade Group

IQR Interquartilsbereich

LRM logistisches Regressionsmodell

MP metastatische Progression

MVA Multivariable Cox-Regressionsanalysen

PCa Prostatakarzinom

PRSM Propensity Score Matching

PSA Prostata-spezifisches Antigen

RARP Roboter-assistierte radikale Prostatektomie

## **Einführung und Vorstellung der Publikation**

Die Prävalenz der AD und die damit verbundenen gesundheitlichen und wirtschaftlichen Belastungen nehmen in den meisten Industrieländern zu (1). Die AD, definiert als ein Body-Mass-Index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, hat sich seit 1980 verdoppelt (2) und 15,1 - 20 % der deutschen Männer sind betroffen (Stand 2008) (3). Mehr Männer als Frauen sind adipös und die Prävalenz der AD steigt mit dem Alter (4). Daher haben Männer im Ruhestand die höchste Prävalenz einer AD in Deutschland und Europa (4). Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste bösartige Erkrankung in Deutschland mit einem Lebenszeitrisiko von 10,9 %, einer Inzidenz von ca. 60.000 Männern pro Jahr und einer Spitzeninzidenz bei Männern im Alter von 70-79 Jahren. Daher ist AD bei PCa-Patienten besonders häufig. Es ist nach wie vor unklar, ob AD zu einer höheren Rate an ungünstigen Therapieverläufen führt, insbesondere im Vergleich zu normalgewichtigen Männern (5). Frühere Serien deuten darauf hin, dass adipöse PCa-Patienten ungünstigere Tumoreigenschaften aufweisen und nach einer lokalen Behandlung, wie der offenen oder roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP), schlechtere onkologische Ergebnisse als normalgewichtige Männer haben (6). Mögliche Erklärungen sind das Zusammenspiel von mit einer AD einhergehenden Komorbiditäten, einer durch AD modulierten Tumorbiologie, z. B. durch Östrogene, Testosteron, Insulin, insulinähnliche Wachstumsfaktoren usw. (7), AD bedingte Veränderungen der Darmhormone (8) oder der Mikrobiota (9) und eine schwierigere primäre PCa-Diagnose und ggf., erschwertes-PCa-Staging. So kann eine niedrigere PSA-Konzentration im Serum zu einer verzögerten PCa-Erkennung und einer Unterschätzung des Tumorstadiums führen (10). In ähnlicher Weise kann eine schwierige transrektale Biopsie zu einer geringeren PCa-Erkennung oder einer höheren Fehlklassifizierungsrate führen (11). Schließlich stellen adipöse PCa-Patienten eine chirurgische Herausforderung dar, die zu einer höheren perioperativen Morbidität (12, 13) und Komplikationsrate(13-15) führen kann. Folglich könnten diese Faktoren auch die funktionellen Ergebnisse beeinträchtigen (16-18).

Insgesamt sind die Daten zum PCa und dem Risiko eines biochemischen Rezidivs (BCR) bei adipösen Patienten, insbesondere im Hinblick auf die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP), heterogen und widersprüchlich. Bisherige Serien stratifizierten jedoch meist nach einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und analysierten nicht speziell schwer oder morbid adipöse Patienten. Letztere könnten im Vergleich zu RARP-Patienten mit Normalgewicht oder einem Übergewicht ein noch höheres Risiko für negative pathologische und onkologische sowie funktionelle Ergebnisse haben (19-23). In den

meisten Analysen wurde die chirurgische Expertise nicht berücksichtigt, die mit AD-assozierte chirurgische Risiken möglicherweise neutralisiert (17, 19, 24). Außerdem wurden Komorbiditäten, die die biologischen Mechanismen einer AD als auch der onkologischen Ergebnisse beeinträchtigen könnten, oft nicht berücksichtigt (17, 19, 20, 24). Und schließlich wurden in den meisten Serien eher offene als RARP Eingriffe analysiert (20, 25).

Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob eine AD ein Risikofaktor für eine frühere BCR bei PCa-Patienten ist, die ausschließlich mit RARP behandelt wurden, und zwar in einer ausschließlichen RARP Kohorte, die in einem high-volume Zentrum operiert wurden. Außerdem wurde untersucht, ob eine AD die funktionellen Ergebnisse beeinträchtigt und mit einer höheren Komplikationsrate verbunden ist.

In die Studie wurden insgesamt 9729 Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 2008 und 2018 im Prostatazentrum Nordwest, Gronau, Deutschland, einer RARP unterzogen. Jeder Patient hatte vollständige klinisch-pathologische Daten in der prospektiven institutionellen Datenbank. Ausgeschlossen wurden die Patienten mit neoadjuvanter Androgendeprivations-therapie, vorheriger lokaler Therapie der Prostata oder Verdacht auf Metastasen beim präoperativen Staging oder PSA-Werten  $>50$  ng/ml. Für die jeweiligen onkologischen und funktionellen Ergebnisanalysen wurde auf das entsprechende Follow-up zurückgegriffen. Die Patienten wurden nach dem BMI in Normalgewicht ( $18,5$ - $24,9$  kg/m<sup>2</sup>), Übergewicht ( $25,0$ - $29,9$  kg/m<sup>2</sup>), AD Grad I ( $30,0$ - $34,9$  kg/m<sup>2</sup>) und AD Grad II-III ( $35,0$ - $39,9$  kg/m<sup>2</sup> und  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) stratifiziert. Die Analysen beschränkten sich auf Personen mit normalem Gewicht im Vergleich zur AD Grad I-III.

Zu den chirurgischen/pathologischen Ergebnissen gehörten der Status des chirurgischen Absetzungsrandes (positiv vs. negativ), der Nerverhalt (bilateral, unilateral, keiner), die Operationsdauer (in Minuten) und der geschätzte Blutverlust (in ml). Die 30-Tage-Komplikationsraten wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert (CDC). Hierbei bedeutet eine CDC  $\geq 3a$  einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff nach der RARP. (14, 26). Zu den onkologischen Ergebnissen gehörten BCR, definiert als konsekutive PSA-Werte  $\geq 0,2$  ng/ml, und MP, basierend auf dem radiologischen Nachweis von Metastasen mit einem beliebigen bildgebenden Verfahren (PSMA-PET-CT, konventionelle CT-Untersuchung, Knochenszintigrafie usw.). Eine Post-RARP-Bildgebung lag meist im Ermessen des behandelnden niedergelassenen Arztes oder Urologen.

Die Bewertung der funktionellen Ergebnisse, wie z. B. die Wiedererlangung der erektilen Funktion und der Harnkontinenz, erfolgte anhand von validierten Fragebögen, die von den Patienten selbst ausgefüllt wurden. Ein International Index of Erectile Function (IIEF-5) von

$\geq 18$  (27) und/oder ein Wert von  $\geq 3$  bei der zweiten Frage ("Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration?") wurde als präoperative Potenz bzw. Wiedererlangung der erektilen Funktion eingestuft (28, 29). Auch die Wiedererlangung der Harnkontinenz wurde anhand folgender Kriterien beurteilt: Bis zu einmaliger Verwendung einer Vorlage innerhalb von 24 Stunden (Sicherheitsvorlage) oder ein Ergebnis von  $\leq 2$  bei den Fragen 1 und 2 des International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form ("Wie oft verlieren Sie Urin?" und "Wie viel Urin verlieren Sie normalerweise (unabhängig davon, ob Sie einen Schutz tragen oder nicht)?") (30) oder ein Ergebnis von  $\leq 1$  bei jeder der drei Fragen I2, I3 und I4 des International Continence Society Male Questionnaire. Es wurde dieselbe Definition der präoperativen Kontinenz verwendet, aber hier war keine Verwendung von Vorlagen vor der Operation erlaubt.

In der Studie wurden ein PRSM im Verhältnis 1:1 verwendet, um ähnliche Kohorten zwischen RARP-Patienten mit Normalgewicht und adipösen Patienten Grad I-III zu bilden. Die Balance basierend auf den einzelnen Variablen wurde mittels der standardisierten Mittelwert-Differenz gemessen.

Die PRSM-Variablen bestanden aus denselben Variablen, die für die multivariablen Cox-Regressionsanalysen (MVA) verwendet wurden, d. h. chirurgische Expertise, Alter, präoperatives Serum-PSA, Prostatagewicht (Gramm), pathologische Gleason-Grade-Group (1 [REF] vs. 2 vs. 3 vs.  $\geq 4$ ), Tumorstadium (T2 [REF] vs. T3 vs. T4) und Lymphknotenstadium (pN0 [REF] vs. pN1).

Für die statistische Analyse wurden der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und der t-Test für kontinuierliche Variablen verwendet. Für die grafische Darstellung wurden entweder die kumulative Inzidenz (Wiedererlangung der Erektionsfähigkeit oder der Harnkontinenz) oder Kaplan-Meier-Kurven (BCR oder MP) erstellt. Mit dem Log-Rank-Test wurden hierbei die jeweiligen Unterschiede zwischen RARP-Patienten mit Normalgewicht und solchen mit AD Grad I-III ermittelt. Die MVA bewertete die Auswirkungen der AD auf BCR, MP, die Wiedererlangung der erektilen Funktion sowie der Harnkontinenz nach RARP. Hier wurde die MVA zur Erholung der Harnkontinenz und der erektilen Funktion auf präoperativ kontinente bzw. präoperativ potente Männer mit mindestens einseitiger Nervenschonung beschränkt. Die Analysen wurden vor und nach dem PRSM durchgeführt. Alle Tests waren zweiseitig und die statistische Signifikanz wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Analysen wurden mit dem Statistikpaket für R (R foundation for Statistical Computing, Version 3.2.2) durchgeführt.

## **Ergebnisse**

### **Demografische Daten**

Das mediane Alter vor PRSM lag bei 65 (IQR 59-70) vs. 64 Jahren (IQR 59-69) und der mediane PSA-Wert bei 7,5 (IQR 5,5-11) vs. 7,4 ng/ml (IQR 5,4-11). In der Gruppe der adipösen Patienten wurde ein höherer Anteil an Charlson Comorbidity Index (CCI)-Scores  $\geq 3$  (5,4 vs. 10%;  $p < 0,001$ ) beobachtet. Die Raten prognostisch ungünstiger Tumorparameter, pathologischer GGG  $\geq 4$  (14 vs. 18%;  $p = 0,004$ ), pT3-Stadium (33 vs. 35%;  $p = 0,016$ ) und des positiven chirurgischen Rands (8,4 vs. 12%;  $p < 0,001$ ) waren ebenfalls signifikant höher bei adipösen Patienten. Im Vergleich zu signifikant höheren präoperativen Harnkontinenz- und Potenzraten bei normalgewichtigen Patienten (97 vs. 95%,  $p = 0,009$ , und 74 vs. 62%,  $p < 0,001$ ) waren die Unterschiede bei GGG und Tumorstadium nach PRSM nicht signifikant.

### **Chirurgische Ergebnisse und 30d-Komplikationen**

Die mediane RARP-Dauer war bei adipösen Männern vor PRSM signifikant länger 140 (IQR 120-168) vs. 150 min (IQR 130-180;  $p < 0,001$ ), der geschätzte Blutverlust mit 150 (IQR 100-200) vs. 250 ml (IQR 150-400;  $p < 0,001$ ;) sowie chirurgische Komplikationen CDC  $\geq 3a$  oder Wundkomplikationen mit 3,1 vs. 4,6% ( $p = 0,009$ ), 1,2 vs. 1,9% ( $p = 0,044$ ) und 1,7 vs. 2,7% ( $p = 0,032$ ) höher. Keine Rektumverletzungen wurden beobachtet. Nach PRSM blieben die meisten Unterschiede bestehen.

### **Onkologische Ergebnisse**

Insgesamt waren 2747 (63%) Patienten normalgewichtig und 1616 (37%) adipös. Die mediane Nachbeobachtungszeit der BCR-freien Patienten betrug 48 Monate (IQR 13-85). Die BCR-freie Rate bei normalgewichtigen bzw. adipösen Patienten betrug nach 12 und 48 Monaten nach RARP 96 bzw. 97 % und 86 bzw. 85 % ( $p = 0,97$ ). Bei der MVA nach PRSM war eine AD nicht mit einer kürzeren Zeit bis zur BCR assoziiert (gematchte HR 0,89, 95%CI 0,75-1,06;  $p = 0,19$ )

Die mediane Nachbeobachtungszeit der MP-freien Patienten betrug 48 Monate (IQR 17-85). Die MP-freie Rate bei normalgewichtigen vs. adipösen Patienten betrug nach 48 Monate nach der RARP 97,5 vs. 97,8 % ( $p = 0,8$ ). Nach der zusätzlichen Adjustierung für die postoperative Strahlentherapie und BCR in der MVA nach PRSM konnte eine AD nicht mit

einer kürzeren Zeit bis zur MP in Verbindung gebracht (gematchte HR 0,78, 95%CI 0,43-1,4;  $p = 0,4$ ).

Es verdient Beachtung, dass die Raten der adjuvanten oder Salvage-Radiatio und/oder Androgendeprivationstherapie bei normalgewichtigen und adipösen Männern sowohl vor (16 vs. 17 %;  $p = 0,3$ ) als auch nach PRSM (19 vs. 17 %;  $p = 0,2$ ) ähnlich waren.

### **Wiedererlangung der erektilen Funktion**

Die Anzahl der präoperativ potenten normalgewichtigen Patienten war 1864 (68%) und 882 (32%) der adipösen. Die mediane Nachbeobachtungszeit derjenigen, die ihre Erektionsfähigkeit nicht wiedererlangt hatten, betrug 30 Monate (IQR 12-62). 56% der normalgewichtigen gegenüber 49% der adipösen Männer hatten nach 36 Monaten nach der RARP ihre Erektionsfähigkeit wiedererlangt ( $p = 0,012$ ). Bei der MVA nach PRSM konnte das AD mit einer längeren Zeit bis zur Wiedererlangung der Erektionsfähigkeit verbunden werden (angepasste HR 0,87 95%CI 0,76-0,99;  $p = 0,029$ ).

### **Wiedererlangung der Harnkontinenz**

Die Anzahl der präoperativ kontinenten normalgewichtigen Patienten war 2499 (64%) und 1388 (36%) der adipösen. Die mediane Nachbeobachtungszeit der präoperativ kontinenten Patienten, deren Harnkontinenz im Beobachtungszeitraum nicht wiederhergestellt wurde, betrug 13 Monate (IQR 6,1-37). 12 Monate nach der RARP hatten 88 % der normalgewichtigen gegenüber 85 % der adipösen Männer ihre Harnkontinenz wiedererlangt ( $p = 0,003$ ). Bei der MVA nach PRSM konnte die Assoziation einer AD mit einer längeren Zeit bis zur Wiedererlangung der Harnkontinenz festgestellt werden (angepasste HR 0,91, 95%CI 0,84-0,98;  $p = 0,014$ ).



## Diskussion

Eine AD stellt in den Industrieländern ein demografisches Gesundheitsproblem dar. Bislang stützt sich der mögliche Zusammenhang zwischen AD und PCa auf widersprüchliche Berichte. Die meisten dieser Studien umfassten keine relevanten Stichproben der AD Grad II-III (14, 15, 21, 22). Außerdem wurde in den Analysen nicht klar zwischen einer AD als einer chirurgischen Herausforderung und AD als potenziellem pathophysiologischen PCa-Risikofaktor unterschieden. Daher ist es unabdingbar, die chirurgische Expertise und den chirurgischen Ansatz zu berücksichtigen. Unser Ziel war es, die Auswirkungen einer AD auf die perioperativen, onkologischen und funktionellen Ergebnisse bei ausschließlich mit RARP behandelten Patienten zu analysieren.

Zunächst wurden nur Männer mit RARP behandelt, die trotz AD als fit genug eingestuft und präoperativ auf mögliche kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht wurden. Ein solches Screening führt möglicherweise zu einer Selektionsverzerrung, z.B. durch ein jüngeres Alter, zeigt aber auch einen deutlichen Zusammenhang zwischen AD und weiteren Komorbiditäten, d. h. signifikant höhere Raten von CCI  $\geq 3$  (4,5 vs. 10 %) im Vergleich zu normalgewichtigen Männern.

Zweitens wurden in Übereinstimmung mit früheren Serien größere Anteile ungünstiger pathologischer Merkmale bei normalgewichtigen gegenüber adipösen Patienten nachgewiesen (20, 24, 25). Zu den möglichen Erklärungen gehören eine zu niedrige Einstufung bei der Biopsie und eine mögliche Unterdrückung des PSA-Serumspiegels, was zu einer verzögerten Erkennung des PCa und einer Unterschätzung des Tumorstadiums führt (7, 11). Zuerst haben adipöse Männer niedrigere PSA-Werte, was zu geringeren PSA-bedingten Biopsieraten führt (31). Bei Männern mit PCa wurde berichtet, dass die PSA-Werte bei übergewichtigen Patienten (BMI: 25-30 kg/m<sup>2</sup>) um 7 %, bei adipösen Patienten (BMI: 30-35 kg/m<sup>2</sup>) um 14 % und bei morbid adipösen Patienten (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) um 18 % niedriger sind als bei normalgewichtigen Patienten (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) (10). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass dies auf ein erhöhtes Blutvolumen bei adipösen Personen zurückzuführen ist, was zu einer potentiellen PSA-Hämodilution führt (32). Zunächst kann Übergewicht die Durchführung einer gründlichen digitalen rektalen Untersuchung erschweren, was dazu führt, dass noch mehr Karzinome übersehen werden (33).

Außerdem haben adipöse Männer eine größere Prostata, wodurch die Wahrscheinlichkeit, bei der Biopsie Krebs zu detektieren, sinkt (34). Niedrigere PSA-Werte in Verbindung mit

Schwierigkeiten bei der Durchführung einer gründlichen digital-rektalen Untersuchung können bei adipösen Männern zu niedrigeren Biopsieraten führen, was insgesamt zu einer geringeren Entdeckung von Krebs im Frühstadium führt. Dadurch kann das PCa-Wachstum ungebremst weitergehen, was zu einem erhöhten Auftreten fortgeschrittener Erkrankungen bei adipösen Männern beitragen könnte (10).

In unserer Kohorte wurden bei adipösen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten bei den systematischen Prostatabiopsien, die hauptsächlich transrektal durchgeführt wurden, signifikante Fehlklassifizierungsraten beobachtet, definiert als Höherstufung der GGG bei der RARP mit Überspringen von mindestens einer Gradgruppe bei der Biopsie, z.B. 13 % bei normalgewichtigen gegenüber 14, 19 und 23 % bei adipösen Patienten der Grad I, II bzw. III ( $p=0,03$ ;). Diese Daten weisen darauf hin, dass moderne Diagnoseinstrumente wie die MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie wahrscheinlich besser als eine transrektale systematische Prostatastanzbiopsie geeignet sind, erhebliche PCa-Fehlklassifizierungsraten zu vermeiden (35, 36). Wie von Jeong et al. berichtet, haben adipöse Männer möglicherweise einen höheren Anteil an PCa in Übergangsstadien, die schwieriger zu behandeln sind (23, 37). Folglich besteht bei adipösen Männern, die ursprünglich als PCa mit geringem Risiko eingestuft wurden, ein höheres Risiko für eine ungünstige Pathologie, wenn sie sich einer RARP unterziehen (23). Solche Qualitätsunterschiede zwischen klinischen und pathologischen Merkmalen machen es zwingend erforderlich, sich wie in unserer Studie auf pathologische Merkmale zu stützen, wenn Vergleiche mit normalgewichtigen Männern angestellt werden.

Drittens können wir einen höheren geschätzten Blutverlust bei adipösen Patienten vor und nach dem PRSM bestätigen. Dies führte jedoch nicht zu höheren Bluttransfusionsraten nach PRSM (1,5 vs. 1,0 %,  $p=0,2$ ). Darüber hinaus können wir höhere Raten von CDC  $\geq 3a$  oder Wund- oder sonstigen chirurgischen Komplikationen bei adipösen Patienten bestätigen (14). Die Raten lagen jedoch immer noch im niedrigen Bereich und überstiegen nach dem PRSM innerhalb der AD Grad I-III nicht 4,6 %.

Die spezifischen Bedingungen, die roboterassistierte Beckeneingriffe erschweren, sind u.a. AD-bedingte erschwerte perioperative Beatmung einhergehend mit der Position des Patienten auf dem Operationstisch in der steilen Trendelenburg-Lage sowie die Etablierung eines Kapnoperitoneums. Bei RARP ist konkret die 25°- bis 30°-Trendelenburg-Lage notwendig, um eine bessere Freilegung des Operationsfeldes zu ermöglichen, da dabei die Bauchorgane, vor allem Darmanteile, in Richtung Oberbauch verlagert werden können. Die Kombination aus morbider AD und steiler Trendelenburg-Lage mit dem Kapnoperitoneum

stellt eine besondere Herausforderung sowohl für das chirurgische Team als auch für das Anästhesie-Team dar. Einerseits entsteht durch erhöhtes abdominales sowie intraabdominales Fett ein ausgeprägtes Raumdefizit, die durch Erhöhung des Kapnoperitoneumdruckes und der Position des Patienten kompensiert werden könnte. Andererseits entsteht eine erhebliche Beeinträchtigung der Respiration sowie der hämodynamischen Physiologie, die durch Reduktion des Kapnoperitoneums und Grad der Trendelenburg-Lage vermindert werden könnte. Um hier eine optimale Balance zu finden, kann es auch ein geringerer Grad der Trendelenburg-Lagerung (9° bis 24°) sowie einen niedrigen Kapnoperitoneumdruck (5-7mmHg.) effektiv eingesetzt werden, ohne chirurgische Exposition zu beeinträchtigen (38). Somit sollte die Entscheidung über den Grad der Trendelenburg-Lage bei morbid adipösen Patienten individuell zwischen dem Chirurgen und dem Anästhesisten getroffen werden. Darüber hinaus sollte der Druck des Kapnoperitoneums so niedrig wie möglich eingestellt werden.

Viertens: Weder vor noch nach dem PRSM stellte AD ein Risiko für BCR oder MP dar. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Berichten von Zentren der tertiären Versorgung und neueren Serien, die den Gedanken des "Obesity-Paradox"-, d.h. AD als Schutz vom Fortschreiten der Erkrankung, weiter unterstützen (20, 25, 39). Dies gilt trotz der Beobachtung höherer positiver chirurgischer Ränder in unserer adipösen Kohorte, die nicht mit höheren BCR-Raten einhergingen. Allerdings gingen die Raten der positiven chirurgischen Ränder mit höheren Raten an ungünstigen Merkmalen wie  $\geq$ pT3-Stadium,  $\geq$ 4 GGG oder pN1 einher, bei denen der negative onkologische Effekt eines positiven chirurgischen Randes durch die oben genannten pathologischen Merkmale aufgehoben werden könnte (40).

Schließlich können wir trotz sehr ähnlicher Raten nach 36 Monaten die negativen Auswirkungen einer AD auf die Wiedererlangung der erektilen Funktion bestätigen. Dies ist wahrscheinlich auf eine Kombination aus AD, kardiovaskulären und diabetischen Begleiterkrankungen und chirurgischen Schwierigkeiten bei der Nervenschonung sowie lokalen onkologischen Situationen zurückzuführen, d. h. auf die fehlende oder nur einseitige Nervenschonung bei Patienten mit AD Grad II-III. Ein ähnlicher negativer Effekt wurde bei der Wiedererlangung der Harnkontinenz beobachtet, trotz sehr hoher Kontinenzraten von mindestens 85 % bei AD Grad I-III nach 12 Monaten. Trotz der bereits hohen mittleren Fallzahl konnte jedoch durch eine weitere Beschränkung auf sehr erfahrene Operateure mit einer kumulativen Fallzahl von  $\geq$ 750 RARPs der negative Effekt auf die Erholung der Harnkontinenz verringert werden. Dies steht im Einklang mit früheren Serien, die in der Tat

gezeigt haben, dass höhere Fallzahlen für bestimmte Ergebnisse erforderlich sind (41). Ein solcher Schwellenwert für eine hohe Fallzahl steht auch im Einklang mit aktuellen Lernkurvenanalysen zu RARP (42). Im Übrigen besteht ein Einfluss der gewissen internen Selektionen der Operationen in einem High-Volume Zentrum je nach Schwierigkeitsgrad (T-Stadium, GGG, BMI) zu den mehr erfahrenen Operateuren.

Unsere Studie hat Limitationen. Erstens wurden die Patienten von RARP-Operateuren mit hoher Expertise in einem high-volume robotischen Zentrum behandelt, wodurch die Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse eingeschränkt ist. Zweitens erlauben die analysierten Daten keine Unterscheidung zwischen zentraler und abdominaler AD, die anhand des absoluten Taillenumfangs, des Taillen-Hüft-Verhältnisses, des Taillen-Staturo-Verhältnisses oder des sagittalen Bauchdurchmessers ermittelt werden könnte. Erfahrene Operateure betrachten abdominale AD als eine große chirurgische Herausforderung. Auch Komorbiditäten im Zusammenhang mit AD, wie z. B. ein metabolisches Syndrom, das mit hohem Blutdruck, hohen Triglyceriden, niedrigem HDL-Cholesterinspiegel und Insulinresistenz einhergeht, konnten aus den Krankenakten nicht zuverlässig abgeleitet werden. AD und Stoffwechselstörungen könnten synergistisch wirken und das pathologische Risiko eines PCa erhöhen. Die Kontrolle von Stoffwechselerkrankungen könnte dazu beitragen, die Inzidenz von Lymphknotenbefall des PCa nach Prostatektomie zu verringern. Die theoretischen biologischen Mechanismen für die positive Beziehung zwischen dem pathologischen Risiko für PCa und AD sowie Stoffwechselstörungen sind komplex. Als Schlüsselmechanismus, der die AD und das metabolische Syndrom mit einem erhöhten Krebsrisiko verbindet, wurde die Insulinresistenz vorgeschlagen (43). Es wurden mehrere biologische Hypothesen für die Aggressivität von PCa im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom vorgeschlagen. Die hohe Insulin- und insulinähnliche Wachstumsfaktor-1-Spiegel werden bei Patienten mit Insulinresistenz mit dem Wachstum sowohl androgenempfindlicher als auch androgenunabhängiger menschlicher PCa-Zelllinien in vitro in Verbindung gebracht (44). Veränderungen im Sexualsteroidweg fördern einschließlich erhöhter Östradiolspiegel und verringerter freier Testosteronspiegel, die Differenzierung von PCa-Zellen, was zu einem aggressiveren PCa führt (44). Zum Schluss stört eine AD die dynamische Rolle der Adipozyten bei der Energiehomöostase, was zu einer entzündlichen Zytokinsekretion und einer Veränderung der Adipokine (erhöhter Leptin- und verringerter Adiponektinspiegel) führt, die die Proliferation von Epithelzellen fördern und die Angiogenese stimulieren können (45, 46).

Drittens ist es denkbar, dass unsere Ergebnisse nur auf kaukasische Männer zutreffen. Es wurde bereits früher gezeigt, dass Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern bei gleichem BMI einen höheren Anteil an Körperfett haben (2). Schließlich war die Stichprobengröße der Patienten mit AD Grad II-III in unserer Kohorte am kleinsten, so dass sich bestimmte Beobachtungen trotz einheitlicher zentraler Tendenzen nicht als statistisch signifikant herausstellten. Am Schluss handelt es sich bei unserer Studie um eine retrospektive, krankenhausbasierte und nicht um eine populationsbasierte Analyse, was dazu führt, dass unsere Ergebnisse nicht unbedingt generalisierbar sind.

## **Fazit**

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen einer AD und BCR oder MP trotz höherer Raten negativer pathologischer Merkmale feststellen, was die Hypothese des sogenannten „Obesity Paradox“ oder einer möglichen Neutralisierung des PCa-Risikos durch RARP stärkt. Nichtsdestotrotz stellt AD selbst in erfahrenen Zentren ein Risiko für eine höhere perioperative Morbidität und suboptimale funktionelle Ergebnisse dar. Allerdings scheint es mit einer sehr hohen chirurgischen Expertise möglich zu sein, gute funktionelle Ergebnisse zu erreichen, die mit normalgewichtigen Patienten vergleichbar sind. Dementsprechend sind solche Informationen für die Patientenberatung von großer Bedeutung. Eine Gewichtsabnahme vor der RARP sollte angestrebt werden.

## **Zusammenfassung (Deutsch)**

**Zielsetzung:** Vergleich der chirurgischen, onkologischen und funktionellen Ergebnisse zwischen adipösen und normalgewichtigen Prostatakrebspatienten, die mittels roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) behandelt wurden.

**Material und Methoden:** Wir untersuchten 4555 konsekutive RARP-Patienten aus einem Prostatakarzinomzentrum zwischen 2008 und 2018. Die Analysen wurden auf normalgewichtige vs. adipöse Patienten (Body-Mass Index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) beschränkt. Multivariable Cox-Regressionsanalysen (MVA) wurden durchgeführt, um den Einfluss der Adipositas (AD) auf das biochemische Rezidiv (BCR), die metastatische Progression (MP), die erektile Funktion und die Erholung der Harnkontinenz zu analysieren. Die Analysen wurden nach einem Propensity Score Matching (PRSM) wiederholt.

**Ergebnisse:** Vor PRSM wurden bei adipösen Patienten höhere Raten der pathologischen Gleason-Grad-Gruppe  $\geq 4$  (14 vs. 18%;  $p=0,004$ ) und des pT3-Stadiums (33 vs. 35%;  $p = 0,016$ ) beobachtet, mit ähnlichen Beobachtungen für die Operationszeit, den Blutverlust und die 30-Tage Wund- und Operations-komplikationsraten. Bei normalgewichtigen gegenüber adipösen Patienten lagen die BCR- und MP-freien Raten nach 48 Monaten bei 86 vs. 85 % ( $p = 0,97$ ) und 97,5 vs. 97,8 % ( $p = 0,8$ ). Ähnlich verhielt es sich mit der erektilen Funktion nach 36 Monaten und der Harnkontinenz nach 12 Monaten: 56 vs. 49 % ( $p = 0,012$ ) bzw. 88 vs. 85 % ( $p = 0,003$ ). Vor und nach dem PRSM hatte die AD keinen Einfluss auf BCR oder MP, aber einen negativen Effekt auf die Erektionsfähigkeit (HR 0,87, 95%CI 0,76-0,99;  $p = 0,029$ ) und die Wiedererlangung der Harnkontinenz (HR 0,91, 95%CI 0,84-0,98;  $p = 0,014$ ).

**Schlussfolgerungen:** AD war kein Risikofaktor für BCR oder MP nach RARP, trotz höherer Raten an ungünstigen pathologischen Merkmalen. Allerdings war die AD mit einem höheren Risiko für perioperative Morbidität und eingeschränkte funktionelle Ergebnisse verbunden. Diese Informationen sind für die Patientenberatung von großer Bedeutung. Daher sollte eine präoperative Gewichtsabnahme vor der RARP angestrebt werden.

## **Zusammenfassung (English)**

**Objective:** To compare surgical, oncological and functional outcomes between obese vs. normal-weight prostate cancer (PCa) patients treated with robotic-assisted radical prostatectomy (RARP).

**Materials and methods:** We assessed 4555 consecutive RARP patients from a high-volume center 2008–2018. Analyses were restricted to normal-weight vs. obese patients ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Multivariable cox regression analyses (MVA) assessed the effect of obesity on biochemical recurrence (BCR), metastatic progression (MP), erectile function and urinary continence recovery. Analyses were repeated after PRSM.

**Results:** Before matching, higher rates of pathological Gleason Grade group  $\geq 4$  (14 vs. 18%;  $p=0.004$ ) and pT3 stage (33 vs. 35%;  $p = 0.016$ ) were observed in obese patients, with similar observations for surgery time, blood loss and 30-day wound- and surgical complication rates. For normal-weight vs. obese patients, BCR- and MP-free rates were 86 vs. 85% ( $p = 0.97$ ) and 97.5 vs. 97.8% ( $p = 0.8$ ) at 48 months. Similarly, rates of erectile function at 36 months and urinary continence at 12 months were 56 vs. 49% ( $p = 0.012$ ) and 88 vs. 85% ( $p = 0.003$ ), respectively. Before and after PRSM, obesity had no effect on BCR or MP, but a negative effect on erectile function (matched HR 0.87, 95%CI 0.76–0.99;  $p = 0.029$ ) and urinary continence recovery (matched HR 0.91, 95%CI 0.84–0.98;  $p = 0.014$ ).

**Conclusions:** Obesity did not represent a risk factor of BCR or MP after RARP despite higher rates of adverse pathological features. However, obesity was associated with higher risk of perioperative morbidity and impaired functional outcomes. Such information is integral for patient counselling. Thus, weight loss before RARP should be encouraged.



## **Erklärung des Eigenanteils an der Publikation**

Im Rahmen der systematischen Literatur Recherche von Pubmed und Web of Science Datenbanken wurden die wichtigsten Publikationen zum Thema AD, metabolisches Syndrom, PCa, perioperativen, funktionellen und onkologischen Resultaten der roboterassistierten und offenen radikalen Prostatektomie unter Leitung von Herrn PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah von Herrn Sergey Sarychev erhoben und systematisch ausgewertet.

Basierend auf den Ergebnissen der Literaturanalyse, wurde das Design unserer Studie von Herrn PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah, Herrn Sergey Sarychev und Herrn PD. Dr. med. Jörn H. Witt entwickelt.

Die für die Analyse notwendigen Daten wurden aus der prospektiv-geführten internen Datenbank des Prostatazentrums Nordwest, Gronau von PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah und Herrn Sergey Sarychev extrahiert, vervollständigt und mittels case report form ausgefüllt.

Nachdem die Eingaben vervollständigt wurden, wurden die Daten durch Herrn Sergey Sarychev gemeinsam mit Herrn PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse unserer Studie werden auf dem deutschen Kongress (DGU 2022) von Herrn Sergey Sarychev vorgestellt werden.

Die eigene chirurgische Erfahrung wurde von Herrn Sergey Sarychev von 2014 bis 2018 in Form der 780 durchgeführten radikalen Prostatektomien eingebracht. Das Manuskript wurde Herrn Sergey Sarychev unter Supervision von PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah und zusammen mit den Koautoren erstellt, ausführlich basierend auf dem Feedback der Koautoren (u.a. Prof. Christian Meyer und PD Dr. Malte Vetterlein) revidiert und erfolgreich im World Journal of Urology publiziert (PMID: 35348869 DOI: 10.1007/s00345-022-03989-2). Im Rahmen des Peer Review Prozesses (Major Revision) wurden alle Fragen der Gutachter ausführlich adressiert und vorgeschlagene Änderungen, Ergänzungen und Analysen in das Manuskript integriert. Dies hat in ein deutlich verbessertes Manuskript resultiert.

Das World Journal of Urology (Impact Factor 4.226 (2020), Fünf-Jahres Impact Factor 3.874 (2020)) gehört bzgl. des Ranges zum ersten Quartal der hochrangigen Journale aus dem Bereich der Urologie.

## Referenzen

1. Pineda E, Sanchez-Romero LM, Brown M, Jaccard A, Jewell J, Galea G, et al. Forecasting Future Trends in Obesity across Europe: The Value of Improving Surveillance. *Obes Facts*. 2018;11(5):360-71.
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
3. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:200.
4. Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018;28(2):295-300.
5. Ahmed M, Mulugeta A, Lee SH, Mäkinen VP, Boyle T, Hyppönen E. Adiposity and cancer: a Mendelian randomization analysis in the UK biobank. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(12):2657-65.
6. Ohwaki K, Endo F, Hattori K. Visceral adipose tissue measured by computed tomography and high-grade prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(11):1659-61.
7. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800-9.
8. Guzzardi MA, Pugliese G, Bottiglieri F, Pelosini C, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Obesity-related gut hormones and cancer: novel insight into the pathophysiology. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(9):1886-98.
9. Marzullo P, Bettini S, Menafra D, Aprano S, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Spot-light on microbiota in obesity and cancer. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(11):2291-9.
10. Culp S, Porter M. The effect of obesity and lower serum prostate-specific antigen levels on prostate-cancer screening results in American men. *BJU Int*. 2009;104(10):1457-61.
11. Sungur M, Çalışkan S. Obesity is Associated with Upgrading in Prostate Cancers. *Folia Medica*. 2018;60(2):221-5.
12. Knipper S, Mazzone E, Mistretta FA, Palumbo C, Tian Z, Briganti A, et al. Impact of Obesity on Perioperative Outcomes at Robotic-assisted and Open Radical Prostatectomy: Results From the National Inpatient Sample. *Urology*. 2019;133:135-44.
13. Johnson SC, Packiam VT, Golan S, Cohen AJ, Nottingham CU, Smith ND. The Effect of Obesity on Perioperative Outcomes for Open and Minimally Invasive Prostatectomy. *Urology*. 2017;100:111-6.
14. Porcaro AB, Sebben M, Tafuri A, de Luyk N, Corsi P, Processali T, et al. Body mass index is an independent predictor of Clavien-Dindo grade 3 complications in patients undergoing robot assisted radical prostatectomy with extensive pelvic lymph node dissection. *J Robot Surg*. 2019;13(1):83-9.
15. Porcaro AB, Tafuri A, Sebben M, Processali T, Pirozzi M, Amigoni N, et al. High body mass index predicts multiple prostate cancer lymph node metastases after radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Asian J Androl*. 2020;22(3):323-9.

16. Kumar A, Samavedi S, Bates AS, Coelho RF, Rocco B, Palmer K, et al. Continence outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in patients with adverse urinary continence risk factors. *BJU Int.* 2015;116(5):764-70.
17. Freedland SJ, Branche BL, Howard LE, Hamilton RJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Obesity, risk of biochemical recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *BJU Int.* 2019;124(1):69-75.
18. Vidal AC, Howard LE, Sun SX, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, et al. Obesity and prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):72-8.
19. Maj-Hes AB, Mathieu R, Ozsoy M, Soria F, Moschini M, Abufaraj M, et al. Obesity is associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy: A multi-institutional extended validation study. *Urol Oncol.* 2017;35(7):460 e1- e8.
20. Schiffmann J, Salomon G, Tilki D, Budaus L, Karakiewicz PI, Leyh-Bannurah SR, et al. Radical prostatectomy neutralizes obesity-driven risk of prostate cancer progression. *Urol Oncol.* 2017;35(5):243-9.
21. Wei Y, Wu YP, Lin MY, Chen SH, Lin YZ, Li XD, et al. Impact of Obesity on Long-Term Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8279523.
22. Tafuri A, Amigoni N, Rizzetto R, Sebben M, Shakir A, Gozzo A, et al. Obesity strongly predicts clinically undetected multiple lymph node metastases in intermediate- and high-risk prostate cancer patients who underwent robot assisted radical prostatectomy and extended lymph node dissection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(11):2097-105.
23. Jeong IG, Yoo S, Lee C, Kim M, You D, Song C, et al. Obesity as a Risk Factor for Unfavorable Disease in Men with Low Risk Prostate Cancer and its Relationship with Anatomical Location of Tumor. *J Urol.* 2017;198(1):71-8.
24. Wissing M, Chevalier S, McKercher G, Laprise C, Aprikian S, O'Flaherty A, et al. The relationship between body-mass index, physical activity, and pathologic and clinical outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol.* 2019;37(5):789-98.
25. Schiffmann J, Karakiewicz PI, Rink M, Manka L, Salomon G, Tilki D, et al. Obesity paradox in prostate cancer: increased body mass index was associated with decreased risk of metastases after surgery in 13,667 patients. *World J Urol.* 2018;36(7):1067-72.
26. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
27. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037-63.
28. Leyh-Bannurah SR, Liakos N, Oelke M, Wagner C, Schuette A, Fangmeyer B, et al. Perioperative and Postoperative Outcomes of Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients with Prior Transurethral Subvesical Deobstruction: Results of a High-Volume Center. *J Urol.* 2021;206(2):308-18.

29. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L, Mori K, Pradere B, Laukhtina E, et al. Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Urol*. 2021;205(4):1018-30.
30. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(4):322-30.
31. Hekal IA, Ibrahiem EI. Obesity-PSA relationship: a new formula. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(2):186-90.
32. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama*. 2007;298(19):2275-80.
33. Chu DI, De Nunzio C, Gerber L, Thomas JA, 2nd, Calloway EE, Albigini S, et al. Predictive value of digital rectal examination for prostate cancer detection is modified by obesity. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(4):346-53.
34. Freedland SJ, Platz EA, Presti JC, Jr., Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ, et al. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol*. 2006;175(2):500-4; discussion 4.
35. Shoag JE, Cai PY, Gross MD, Gaffney C, Li D, Mao J, et al. Impact of prebiopsy magnetic resonance imaging on biopsy and radical prostatectomy grade concordance. *Cancer*. 2020;126(13):2986-90.
36. Calio BP, Sidana A, Sugano D, Gaur S, Maruf M, Jain AL, et al. Risk of Upgrading from Prostate Biopsy to Radical Prostatectomy Pathology-Does Saturation Biopsy of Index Lesion during Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy Help? *J Urol*. 2018;199(4):976-82.
37. Kachanov M, Leyh-Bannurah SR, Roberts MJ, Sauer M, Beyersdorff D, Boiko S, et al. Optimizing Combined Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Targeted and Systematic Biopsy Strategies: Sparing the Multiparametric MRI-Negative Transitional Zone in Presence of Exclusively Peripheral Multiparametric MRI-Suspect Lesions. *J Urol*. 2022;207(2):333-40.
38. Ghomi A, Kramer C, Askari R, Chavan NR, Einarsson JI. Trendelenburg position in gynecologic robotic-assisted surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4):485-9.
39. Martini A, Shah QN, Waingankar N, Sfakianos JP, Tsao C-K, Necchi A, et al. The obesity paradox in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2021.
40. Martini A, Gandaglia G, Fossati N, Scuderi S, Bravi CA, Mazzone E, et al. Defining Clinically Meaningful Positive Surgical Margins in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(1):42-8.
41. Lavery HJ, Samadi DB, Thaly R, Albala D, Ahlering T, Shalhav A, et al. The advanced learning curve in robotic prostatectomy: a multi-institutional survey. *J Robot Surg*. 2009;3(3):165.
42. Sooriakumaran P, John M, Wiklund P, Lee D, Nilsson A, Tewari AK. Learning curve for robotic assisted laparoscopic prostatectomy: a multi-institutional study of 3794 patients. *Minerva Urol Nefrol*. 2011;63(3):191-8.

43. Kopp W. High-insulinogenic nutrition--an etiologic factor for obesity and the metabolic syndrome? *Metabolism*. 2003;52(7):840-4.
44. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol*. 2012;61(3):560-70.
45. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):886-95.
46. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater PD. Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah für die kontinuierliche Betreuung und Unterstützung, als auch das ausgezeichnete wissenschaftliche Mentoring bedanken. Außerdem möchte ich bei meiner Frau Victoria Kovyneva für Ihre Unterstützung ganz herzlich bedanken.

Mein weiterer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Christian Meyer, PD Dr. med. Jörn Witt und Prof. Dr. med. Matthias Oelke für die gute Zusammenarbeit und andauernde intensive Unterstützung und hervorragende Betreuung bei der statistischen Auswertung.

Im Weiteren möchte ich mich herzlich bei allen ärztlichen Kollegen, Datenbank - Beauftragten und Pflegekräften der St. Antonius Hospital, die mir während der Erstellung meiner Promotion zur Seite standen und dadurch eine angenehme Zusammenarbeit ermöglicht haben, bedanken.

## **Curriculum Vitae**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

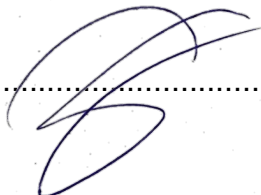
### **Eidesstattliche Versicherung**

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: .....

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and curves, positioned over the dotted line for the signature.