

*Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin*

DISSERTATION

*Lernkurvenvergleich radikale Prostatektomie da Vinci® vs.
Laparoskopisch: Komplikationsraten und chirurgisches sowie
funktionelles Outcome an der Charité Urologie Berlin*

*zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)*

*vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin*

von

Eva Maria Witzel

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	II
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	V
<i>Tabellenverzeichnis</i>	VI
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	VIII
1. <i>Abstrakt</i>	1
2. <i>Einleitung</i>	4
2.1. <i>Epidemiologie des Prostatakarzinoms</i>	4
2.2. <i>Ätiologie</i>	5
2.3. <i>Anatomie, Pathologie und Pathomorphologie der Prostata</i>	6
2.4. <i>Stadieneinteilung und Grading</i>	8
2.5. <i>Klinik des Prostatakarzinoms</i>	12
2.6. <i>Diagnostik des Prostatakarzinoms</i>	13
2.6.1. <i>Digital rektale Untersuchung (DRU)</i>	13
2.6.2. <i>Prostata-spezifisches Antigen (PSA)</i>	13
2.6.3. <i>Transrektaler Ultraschall (TRUS)</i>	15
2.6.4. <i>Prostatastanzbiopsie</i>	15
2.6.5. <i>Bildgebende Diagnostik</i>	15
2.7. <i>Therapie des Prostatakarzinoms</i>	16
2.7.1. <i>Radikale Prostatektomie</i>	17
2.7.1.1. <i>Offene radikale Prostatektomie</i>	18
2.7.1.2. <i>Laparoskopische radikale Prostatektomie</i>	19
2.7.1.3. <i>Roboter-assistierte laparoskopisch radikale Prostatektomie</i>	21
2.7.2. <i>Strahlentherapie</i>	24
2.7.3. <i>Hormontherapie</i>	25
3. <i>Fragestellung der Arbeit</i>	26
4. <i>Patienten und Methoden</i>	27
4.1. <i>Untersuchungszeitraum und Patientenzahl</i>	27
4.2. <i>Datenerfassung und Auswertung</i>	27
4.2.1. <i>Präoperative Daten</i>	27

4.2.2.	<i>Intraoperative Daten</i>	30
4.2.3.	<i>Postoperative Daten</i>	33
4.3.	<i>Statistik</i>	34
5.	<i>Ergebnisse</i>	36
5.1.	<i>Patientenanalyse</i>	36
5.1.1.	<i>Alter zum Operationszeitpunkt</i>	36
5.1.2.	<i>Body Mass Index (BMI)</i>	36
5.1.3.	<i>Abdominelle Voroperationen, Nebenerkrankungen anhand des Charlson Comorbidity Index (CCI) und neo-adjuvante Vortherapie</i>	37
5.1.4.	<i>Präoperativer PSA-Wert, Prostatavolumen und DRU</i>	39
5.1.5.	<i>Gleason Score der Biopsie</i>	41
5.1.6.	<i>Klinisches Tumorstadium (cT) Stadium</i>	42
5.1.7.	<i>D'Amico Klassifikation</i>	43
5.2.	<i>OP-Daten</i>	43
5.2.1.	<i>Nerverhalt</i>	43
5.2.2.	<i>Pelvine Lymphadenektomie</i>	44
5.2.3.	<i>Intraoperative Komplikationen</i>	44
5.2.4.	<i>Intraoperativer Blutverlust und Bluttransfusionen</i>	45
5.2.5.	<i>Operationsdauer, Konsolenzeit und OP-Abbruch</i>	46
5.3.	<i>Postoperative Daten</i>	47
5.3.1.	<i>Postoperative Komplikationen und Tod</i>	47
5.3.2.	<i>Katheterliegedauer</i>	48
5.3.3.	<i>Aufenthaltsdauer</i>	48
5.4.	<i>Onkologisches Outcome</i>	49
5.4.1.	<i>Pathohistologisches Tumorstadium (pT)</i>	49
5.4.2.	<i>Postoperativer Gleason Score und Gewicht der Prostata in Gramm</i>	50
5.4.3.	<i>Schnittrandbeurteilung</i>	51
5.4.4.	<i>Lokalisation des Schnittrandes</i>	52
5.4.5.	<i>Follow-up Zeit und rezidivfreies Überleben</i>	53
5.5.	<i>Progressionsfreies Überleben</i>	54
5.5.1.	<i>Rezidivfreies Überleben</i>	54
5.5.2.	<i>Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach dem präoperativer PSA-Wert</i>	55
5.5.3.	<i>Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach der D'Amico Risikoklassifikation</i> ...	57

5.5.4. Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach dem pathologischen Tumorstadium (pT-Stadium)	58
5.5.5. Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach dem Gleason Score des Prostatektomiepräparates	60
5.5.6. Rezidivfreies Überleben stratifiziert anhand des Absetzungsrandes.....	61
5.5.7. Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie	62
5.5.8. Uni- und Multivariate Analysen präoperativer Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv	63
5.5.9. Uni- und Multivariate Analysen operativer und postoperativer Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv	65
5.6. Funktionelles Outcome.....	67
5.6.1. Potenz präoperativ	67
5.6.2. Potenz postoperativ	68
5.6.3. Kontinenz	71
5.6.4. Postoperative Fragebögen zur Lebensqualität.....	72
5.7. Ergebnisse mit zunehmender Zahl an Operationen	73
5.7.1. Operationsdauer	73
5.7.2. Schnittränder.....	77
5.7.3. Postoperative Komplikationsraten.....	79
5.7.4. Postoperative Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	80
6. Diskussion.....	81
6.1. Präoperative Daten.....	81
6.2. Intraoperative Daten	89
6.3. Postoperative Daten	94
6.4. Onkologisches Outcome - rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberleben.....	96
6.4.1. Pathohistologische Daten.....	98
6.5. Funktionelles Outcome.....	105
6.6. Ergebnisse mit zunehmender Zahl an Operationen: Einfluss auf Operationsdauer, Schnittränder, postoperative Komplikationsrate und Aufenthaltsdauer	111
7. Literaturverzeichnis.....	119
8. Eidesstattliche Versicherung.....	135
9. Lebenslauf	137
10. Danksagung.....	139

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX</i>	55
<i>Abbildung 2 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes <10</i>	56
<i>Abbildung 3 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes 10-20</i>	56
<i>Abbildung 4: Rezidivfreie Überlebensrate nach Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes > 20</i>	56
<i>Abbildung 5 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des D'Amico low risk</i>	57
<i>Abbildung 6 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des D'Amico intermediate risk</i>	57
<i>Abbildung 7: Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des D'Amico high risk</i>	58
<i>Abbildung 8 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums pT2</i>	59
<i>Abbildung 9 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums pT3a</i>	59
<i>Abbildung 10 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums pT3b</i>	59
<i>Abbildung 11(links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums >pT3b und/oder N1</i>	59
<i>Abbildung 12 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des Prostatektomiepräparates Gleason Score <7</i>	60
<i>Abbildung 13 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des Prostatektomiepräparates Gleason Score =7</i>	60
<i>Abbildung 14: Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des Prostatektomiepräparates Gleason Score >7</i>	61
<i>Abbildung 15 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des R1 Status</i>	62
<i>Abbildung 16(rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des R0 Status</i>	62
<i>Abbildung 17: Überlebensrate nach RPX</i>	62
<i>Abbildung 18: Mediane Operationsdauer der LRP und RARP</i>	75
<i>Abbildung 19: Mediane Operationsdauer der LRP und RARP gleich große Gruppen</i> ...75	
<i>Abbildung 20: Lernkurve des da Vinci®-Operators</i>	76
<i>Abbildung 21: Lernkurve des LRP-Operators</i>	76
<i>Abbildung 22: Anteil der R1 Befunde pro Quartil in %</i>	78
<i>Abbildung 23: Komplikationsrate nach Clavien in %</i>	79
<i>Abbildung 24: Median der postoperativen Aufenthaltsdauer in Tagen</i>	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors	9
Tabelle 2: Regionäre Lymphknoten.....	9
Tabelle 3: Fernmetastasen	9
Tabelle 4: Histopathologisches Grading in der TNM-Klassifikation	11
Tabelle 5: WHO-Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms nach U.I.C.C.....	11
Tabelle 6: angepasster Charlson Comorbidity Index.....	28
Tabelle 7: Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen nach Dindo et al.	32
Tabelle 8: Alter zum Operationszeitpunkt.....	36
Tabelle 9: Body Mass Index.....	37
Tabelle 10: Abdominelle Voroperationen	37
Tabelle 11: Charlson Comorbidity Index (Mittelwert und Median).....	38
Tabelle 12: Charlson Comorbidity Index.....	38
Tabelle 13: Neoadjuvante Therapie (anti-Androgene oder LHRH-Antagonisten)	38
Tabelle 14: Präoperativer PSA-Wert	39
Tabelle 15: Präoperativer freier PSA-Wert (Mittelwert und Median)	39
Tabelle 16: Präoperative PSA-Ratio (Mittelwert und Median).....	40
Tabelle 17: Präoperativer PSA Kategorie.....	40
Tabelle 18: Prostatavolumen gemessen durch TRUS in ml.....	41
Tabelle 19: Präoperativer DRU Befund	41
Tabelle 20: Präoperativer Gleason Score der Biopsie (Mittelwert und Median)	42
Tabelle 21: Präoperativer Gleason Score der Biopsie Kategorie	42
Tabelle 22: Klinisches Tumorstadium (cT) Stadium	42
Tabelle 23: Klinisches Tumorstadium (cT) Stadium (nach D'Amico Risikoklassifikation eingeteilt).....	43
Tabelle 24: Risikoklassifikation nach D'Amico.....	43
Tabelle 25: Nerverhalt.....	44
Tabelle 26: Pelvine Lymphadenektomie	44
Tabelle 27: Intraoperative Komplikationen nach Clavien	45
Tabelle 28: Intraoperativer Blutverlust in ml.....	45
Tabelle 29: Transfusionen erhalten	46
Tabelle 30: Operationszeit in Minuten.....	46
Tabelle 31: Konsolenzeit der RARP vs. Operationsdauer der LRP in Minuten	46
Tabelle 32: OP-Abbruch	47
Tabelle 33: Postoperative Komplikationen nach Clavien.....	47
Tabelle 34: Postoperative Komplikationen nach Clavien (Komplett)	48
Tabelle 35: Katheterliegedauer in Tagen	48
Tabelle 36: Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen	49
Tabelle 37: Pathohistologisches Tumorstadium (pT)	49

Tabelle 38: Postoperativer Gleason Score (Mittelwert und Median).....	50
Tabelle 39: Postoperativer Gleason Score Kategorie	50
Tabelle 40: Gewicht der Prostata in Gramm	51
Tabelle 41: Absetzungsränder R-Status.....	51
Tabelle 42: Absetzungsränder R-Status beim Organbegrenzter Befall \leq pT2	51
Tabelle 43: Absetzungsränder R-Status beim extraprostatischem Wachstum pT3a.....	52
Tabelle 44: Absetzungsränder R-Status bei Samenblaseninfiltration pT3b	52
Tabelle 45: Absetzungsränder R-Status bei Nachbarstrukturbefall $>$ pT3b/N+	52
Tabelle 46: Lokalisation des Schnittrandes.....	53
Tabelle 47: Follow-up Zeit in Monaten	53
Tabelle 48: Rezidivfreies Überleben in Monaten.....	54
Tabelle 49 (Model 1): Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse von präoperativen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv bei einem PSA \geq 0,2 ng/ml.....	64
Tabelle 50: (Model 2): Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse von präoperativen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv bei einem PSA \geq 0,2 ng/ml.....	65
Tabelle 51: Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse von operativen und postoperativen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv bei einem PSA \geq 0,2 ng/ml.....	66
Tabelle 52: IIEF-5 Test der präoperativen erektilen Funktion	67
Tabelle 53: IIEF-5 Test präoperativ (Mittelwert und Median)	67
Tabelle 54: IIEF-5 Test postoperative Erektile Dysfunktion.....	69
Tabelle 55: IIEF-5 Test postoperative Erektile Dysfunktion bei nerverhaltend operierten, präoperativ potenten Patienten	69
Tabelle 56: IIEF-5 Test postoperativ (Mittelwert und Median)	70
Tabelle 57: Verwendete Hilfsmittel zur Erlangung und/oder Erhaltung einer Erektion ...	70
Tabelle 58: Verwendete Hilfsmittel bei Patienten mit ED (IIEF-5 Test $<$ 21 Punkte).....	71
Tabelle 59: Verwendete Hilfsmittel bei Patienten ohne ED (IIEF-5 Test 21-25 Punkte).71	
Tabelle 60: Kontinent in der Nachsorge	72
Tabelle 61: Vorlagen in 24h.....	72
Tabelle 62: Angaben postoperativ zum Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 Frage 29.....	73
Tabelle 63: Angaben postoperativ zum Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 Frage 30.....	73
Tabelle 64: Veränderung der medianen Operationszeit in Minuten bezogen auf die ersten und letzten 10 Operationen und deren prozentuale Verbesserung	77
Tabelle 65: Prozentualer Anteil der R1 Befunde bei den ersten und letzten 10 Operationen.....	78

Abkürzungsverzeichnis

3

3D: dreidimensional

A

Aa.: Arteriae

Abb.: Abbildung

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

B

BCR: biochemisches Rezidiv

BMI: Body-Mass-Index

BPH: benigne Prostatahyperplasie

bzw.: beziehungsweise

C

CCI: Charlson Comorbidity Index

CI: Confidence Intervals /
Konfidenzintervall

COPD: chronic obstructive pulmonary disease /
chronisch obstruktive Lungenerkrankung

cT: Klinisches Tumorstadium

CT: Computertomographie

D

d.h.: das heißt

DK: Dauerkatheter

DRU: digitale rektale Untersuchung

E

EK: Erythrozytenkonzentrat

F

FDA: Food and Drug Administration

f-PSA: freies PSA

G

g: Gramm

g/l: Gramm pro Liter

H

h: Stunde

HB: Hämoglobin

HK: Hämatokrit

HR: hazard ratio

I

IIEF: International Index of Erectile Function

K

kg: Kilogramm

KI: Konfidenzintervall

L

l: Liter

l/kg: Liter pro Kilogramm

LHRH: Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon

M

M.: Musculus

ml: Milliliter

MRS: Magnetresonanztomographie

MRT: Magnetresonanztomographie

N

N: Nodus (Lymphknoten)

N.: Nervus

ng/dl: Nanogramm pro Deziliter

ng/ml: Nanogramm pro Milliliter

P

p.o.: post operativ

*pAVK: peripheren arteriellen
Verschlusskrankheit*
PCA: Prostatakarzinom
*PDE-5-Hemmer: Phosphodiesterase-5-
Hemmer*
pLA: pelvine Lymphadenektomie
PSA: prostataspezifisches Antigen
pT: pathologisches Tumorstadium

R

R0: tumorfreier Absetzungsrand
*R2: makroskopisch sichtbares
Tumorgewebe im Absetzungsrand*
*RARP: roboter-assistierte radikale
Prostatektomie*
RPP: radikale perineale Prostatektomie
RPX: radikale Prostatektomie
*RRP: retropubisch radikale
Prostatektomie*

S

*SEM: Standard Error of the Mean /
Standardfehler*

*SKAT: Schwellkörper-Auto-Injektions-
Therapie*
sog.: sogenannt

T

TBC: Tuberkulose
*TNM-System: Tumor-, Nodus-,
Metastase-Klassifikation*
TRUS: transrektaler Ultraschall
*TUR-P: transurethrale Resektion der
Prostata*

V

V.: Vena
Vv.: Venae

W

*WHO: World Health Organization,
Weltgesundheitsorganisation*

Z

z.B.: zum Beispiel

1. Abstrakt

Einleitung: Ein oft diskutierter Punkt der LRP ist die lange Lernkurve. Bei der RARP wird häufig von einer kürzeren Lernkurve berichtet aufgrund der technischen Vorteile, die das Operationssystem bietet. Ziel der Untersuchung war der Vergleich der chirurgischen und funktionellen Ergebnisse sowie der Komplikationsraten bei LRP und RARP im Verlauf der Lernkurve zweier Operateure, die in der jeweiligen Methode Anfänger waren und eine ähnliche Vorerfahrung in der RRP hatten.

Methodik: Es wurden 232 RARP Fälle, operiert im Zeitraum von 2010-2012, mit 170 LRP Fällen verglichen, welche zwischen 2007-2009 operiert wurden. Der Vergleich für kontinuierliche Daten erfolgte mittels Student's t-test und Mann-Whitney-U-Test, kategoriale Variablen wurden mit dem Exakt Test nach Fisher verglichen. Anhand von Kaplan-Meier-Kurven wurden rezidivfreie Überlebenszeitanalysen vorgenommen. Prädiktoren für ein BCR wurden mit der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht. Die Lernkurven wurden mittels linearen Einfachregressionsanalysen und Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho analysiert.

Ergebnisse: Die Operationsdauer lag im Median bei 240 Minuten (LRP) vs. 220 Minuten (RARP) ($p=0,004$). Die intra- und postoperativen Komplikationsraten lagen bei 9,4% (LRP) vs. 4% (RARP) ($p=0,003$) und bei 32,4% (LRP) vs. 23,8% (RARP) ($p=0,024$). Die DK-Liegedauer betrug 8 (LRP) vs. 4 Tage (RARP) ($p<0,0001$) und die postoperativen Kontinenzraten lagen bei 56% (LRP) vs. 79% (RARP) ($p=0,00003$). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum war 38 (LRP) und 12 Monate (RARP) ($p<0,0001$). Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit betrug 54 (LRP) und 28 Monate (RARP) ($p=0,0002$). Bei den Kaplan-Meier-Analysen insgesamt und stratifiziert zeigten sich beim PSA-Wert, D'Amico intermediate- und high-risk, $\leq pT2$ und $pT3a$, postoperativen Gleason Score =7 und beim positiven Absetzungsrand ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben bei der RARP, beim Gesamtüberleben konnte kein Unterschied zwischen LRP und RARP festgestellt werden. Der Gleason Score der Biopsie >7 (HR 6,63; $p=0,0001$), der PSA-Wert 10-20 (HR 3,21; $p=0,027$), die D'Amico high Risk Kategorie (HR 6,41; $p=0,001$), der postoperative Gleason Score >7 (HR 3,65; $p=0,040$), das pathologische Tumorstadium $pT3b$ und $>pT3b/N+$ (HR 3,34; $p=0,027$) (HR 3,83; $p=0,025$) sowie die Operationsmethode RARP (HR 5,59; $p=0,001$) waren in der multivariaten Analyse unabhängige Prädiktoren für ein BCR.

Bei der Untersuchung zur Lernkurve zeigte die RARP im Vergleich zur LRP eine kürzere Operationsdauer, bessere R1 Raten und eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer.

Schlussfolgerung: Die RARP war in der Anfangsphase der Lernkurve beim chirurgischen und funktionellen Ergebnis sowie bei der Komplikationsrate der LRP überlegen, bezüglich des onkologischen Outcome zeigte sie jedoch schlechtere Ergebnisse als die LRP.

Abstract

Purpose: One of the most controversially discussed issues of LRP is the relatively long learning curve. For RARP steeper learning curves have been reported due to several technical advantages. The aim of this study was to compare surgical and functional outcomes as well as complication rates of LRP and RARP during the learning curves of two surgeons, who were beginners in the respective method and had similar previous experience in RRP.

Methods: A total of 232 RARP and 170 LRP surgeries were analyzed. The comparison of continuous data was performed using Student's t-test and Mann-Whitney-U-test, categorical variables were compared using Fisher's Exact test. On the basis of Kaplan-Meier-curves recurrence-free survival analyses were performed. Predictors of BCR were determined with univariate and multivariate Cox regression analysis. The learning curves were analyzed by simple linear regression analysis and correlation analysis by Spearman's rho.

Results: The median operation time was 240 minutes (LRP) vs. 220 minutes (RARP) ($p=0,004$). The intra- and postoperative complication rates were 9.4% (LRP) vs. 4% (RARP) ($p=0.003$) and 32.4% (LRP) vs. 23.8% (RARP) ($p=0.024$). The catheterization time was 8 (LRP) vs. 4 days (RARP) ($<p=0,0001$) and the postoperative continence rates were 56% vs. (LRP) 79% (RARP) ($p=0,00003$). The median follow-up period was 38 (LRP) and 12 months (RARP) ($<p=0,0001$). The average recurrence-free survival was 54 (LRP) and 28 months (RARP) ($p=0,0002$). Kaplan-Meier-analysis overall and stratified by PSA level, D'Amico intermediate- and high-risk, $\leq pT2$ and $pT3a$, postoperative Gleason score =7 and positive surgical margins showed a significantly worse recurrence-free survival of the RARP. However with respect to overall survival

there was no significant difference between LRP and RARP. A biopsy Gleason score >7 (HR 6.63, p=0,0001), PSA values 10-20 ng/mL (HR 3.21, p=0.027), D'Amico high-risk category (HR 6.41, p=0,001), postoperative Gleason score >7 (HR 3.65, p=0,040), pathological tumor stage pT3b and >pT3b/N+ (HR 3.34, p=0.027) (HR 3.83, p=0,025) as well as the surgical method "RARP" (HR 5.59, p=0,001) were independent predictors of BCR in the multivariate analysis.

Comparing the learning curves of the two methods, RARP showed a shorter duration of surgery, better R1 rates and a significantly shorter hospital stay compared to LRP.

Conclusions: During the initial phase of the learning curve RARP showed advantages over LRP concerning surgical and functional outcomes as well as the complication rates; regarding the oncological outcome, however, RARP showed poorer results than LRP.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom des Mannes. Es macht in Deutschland ca. 26% der Krebserkrankung bei Männern aus und verursacht 10% der Krebssterbefälle, es liegt damit nach Lungen- und Darmkrebs an dritter Stelle.¹

International ist das Prostatakarzinom der zweithäufigste diagnostizierte Tumor, nach dem Lungenkarzinom, und ist die sechst häufigste Krebstodesursache beim männlichen Geschlecht.² Die Zahl jährlich neu aufgetretener Krebserkrankungen der Prostata in Deutschland ist seit 1980 um 200%, die altersstandardisierte Erkrankungsrate um 110% angestiegen. Dies kann größtenteils auf den Einsatz neuer Methoden in der Diagnostik, wie der Bestimmung des PSA-Wertes im Blut und deren regelmäßige Anwendung zurückgeführt werden.¹ Die Inzidenz ist besonders hoch in entwickelten Ländern wie in den Vereinigten Staaten von Amerika und skandinavischen Ländern.³ Die höchste Inzidenzrate weltweit ist bei der schwarzamerikanischen Bevölkerung in den USA mit 136 Fällen pro Jahr und 100.000 Einwohner zu finden, beim weißen Anteil der Bevölkerung in den USA liegt die Inzidenzrate bei 98, in Deutschland bei 87 und in China bei 4 Fällen pro Jahr und 100.000 Einwohner.⁴ Die Interpretation von Trends bezüglich der Inzidenz und Überlebensrate ist durch die zunehmende Auswirkung von PSA-Tests, besonders in entwickelten Ländern, erschwert.³ Durch das PSA-Screening wird die Diagnose Prostatakarzinom immer früher im Leben eines Betroffenen gestellt. Dies führt zu höheren Erkrankungsraten im Altersbereich zwischen 50 und 69 Jahren bei gleichzeitig abnehmenden Erkrankungsraten bei über 75-Jährigen und einem abnehmenden mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren 1980 auf 69 Jahre 2006. Die Zahl der Sterbefälle hat in Folge der demografischen Entwicklung seit 1980 zwar um 30% zugenommen, die altersstandardisierte Sterberate ist aber um 20% gefallen.¹

Als Todesursache ist das Prostatakarzinom rückläufig, weil durch eine frühzeitige Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung mit Organüberschreitung und Metastasierung verhindert werden kann.⁵ Das gesetzliche Früherkennungsprogramm in Deutschland sieht aktuell die rektale Tastuntersuchung der Prostata, die manuelle

Untersuchung der Geschlechtsorgane und der Lymphknoten in der Leiste, sowie die Frage nach Beschwerden vor. Diese Vorsorgeuntersuchung kann ab dem 45. Lebensjahr einmal jährlich in Anspruch genommen werden. Der Test auf ein erhöhtes Prostata Spezifisches Antigen im Blut (PSA-Test) ist derzeit noch nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung und gehört nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenkassen, die Kosten für diesen Test müssen als sogenannte Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) vom Patienten selbst getragen werden und belaufen sich auf etwa 25 Euro.

2.2. Ätiologie

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch nicht eindeutig verifiziert. Es können endogene von exogenen Risikofaktoren unterschieden werden. Zu den nicht beeinflussbar endogenen Faktoren zählen das Alter, familiäre Disposition, ethnische Merkmale und hormonelle Einflüsse. Als beeinflussbar gelten Umwelt- und Ernährungsfaktoren. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt mit zunehmendem Alter. Die Wahrscheinlichkeit, an einem PCA zu erkranken in der Altersgruppe unter 40 Jahren ist 1 zu 20.000, in der Altersgruppe von 40-59 Jahren 1 zu 45 und in der Altersgruppe von 60-79 Jahren 1 zu 7.^{4,6} Die Bedeutung der genetischen Faktoren bei der Entstehung des Karzinoms zeigt, dass bei familiärer Vorbelastung ein erhöhtes Risiko besteht, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Bei unter 55-jährigen Männern mit einem Prostatakarzinom lässt sich in 45% der Fälle eine autosomal-dominante Vererbung nachweisen.⁷ Das Risiko an Prostatakrebs zu erkranken ist mindestens doppelt so hoch bei Männern, die bereits einen Erkrankungsfall in der Verwandtschaft ersten Grades haben und steigt auf das 5- bis 11- fache Risiko an bei Männern, die zwei oder mehr Erkrankungsfälle in der Verwandtschaft ersten Grades haben.⁸

Auch hormonelle Faktoren sind bei der Entstehung von Bedeutung. Das Karzinomwachstum zeigt eine Abhängigkeit vom Androgenspiegel im Blut. Hierbei spielt das Enzym 5- α -Reduktase eine entscheidende Rolle, welches Testosteron in die aktive Form Dihydrotestosteron umwandelt. Dieses führt zur Stimulation des Wachstums des Prostatagewebes. Bei Asiaten beispielsweise zeigt sich eine unterschiedlich hohe Aktivität der 5- α -Reduktase im Vergleich mit Männern der westlichen Welt, wodurch die

unterschiedlichen Inzidenzen abhängig von der ethnischen Abstammung teilweise erklärt werden können.⁹ Männer mit einer genetisch bedingt höheren Aktivität der 5- α -Reduktase weisen eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit auf. Dieses Phänomen kann durch einen Mutationsloкус erklärt werden, ein Polymorphismus im SRD5A2-Gen, welches dieses Enzym kodiert.¹⁰ Es konnte außerdem in einer Studie für den 5- α -Reduktase-Hemmer Finasterid eine präventive Wirkung für das Auftreten eines Prostatakarzinoms bewiesen werden, allerdings scheint ein Nebeneffekt ein signifikant erhöhtes Risiko für Karzinome mit einem Gleason von 7 – 10 zu sein.¹¹ In Studien, die sich mit der Auswanderung von Japaner in die USA beschäftigen, konnte eine Zunahme der Inzidenz eines Prostatakarzinoms nachgewiesen werden, was auf veränderte Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist.¹² Der übermäßige Konsum von Fleisch, Kalzium und Milchprodukten sowie ein erhöhter LDL-Spiegel im Blut gehen wahrscheinlich mit einem größeren Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, einher.^{13,14} Mit einer Ernährung reich an Rohkost und Gemüse kann der Entwicklung von Prostatakrebs vorgebeugt werden. Die Ernährung mit überwiegend vegetarischen Produkten sowie Soja und grünem Tee haben scheinbar einen protektiven Effekt auf die Entstehung des Prostatakarzinoms.¹⁵ Es konnte auch ein möglicher Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin A-, E-, Retinoid-, D- und Selen-Serumspiegel und einem erhöhten Risiko der Krebsentstehung hergestellt werden. Die ausreichende Zufuhr mit der Nahrung kann somit potentiell vorbeugend wirken.¹⁶ Allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass die präventive Einnahme von Selen und Vitamin E als Empfehlung fraglich bleibt. So wurde in einer prospektiv randomisierten Studie die Einnahme von Selen und Vitamin E im Vergleich zu einer Placebogruppe betrachtet und es konnte kein Unterschied im Hinblick auf die Entstehung des Prostatakarzinoms festgestellt werden.¹⁷

2.3. Anatomie, Pathologie und Pathomorphologie der Prostata

Die Prostata umschließt ringförmig den prostatistischen Anteil der Harnröhre, welcher unterhalb der Harnblase, der sogenannten Basis der Prostata, bis zum externen Harnröhrenschließmuskel, auch Apex genannt, reicht. Die normale Prostata wiegt etwa 20g. Dorsal grenzt sie an das Rektum und ist dort durch eine digital rektale Untersuchung gut tastbar. Die Prostata ist vom Rektum durch die Denonvillier'sche

Faszie getrennt, die eine anatomische Barriere der Tumorausbreitung gegenüber dem Rektum bietet.¹⁸ Die Prostata kann in mehrere Zonen eingeteilt werden, wobei zur rektalen Seite die periphere Zone liegt, in der ca. 85-90% aller Prostatakarzinome lokalisiert sind. McNeal teilt die Prostata in drei weitere Zonen ein. Diese bestehen aus der Übergangszone, der zentralen Zone und dem anterioren fibromuskulären Stroma. In der Übergangszone entstehen etwa 10-15% der Karzinome. Typischerweise ist in dieser Zone die benigne Prostatahyperplasie lokalisiert. Die Übergangszone umgibt die Harnröhre zwischen Colliculus seminalis und Harnblasenhals, sie wird auch als periurethrale Mantelzone oder Transitionalzone bezeichnet. Die Zentrale Zone oder Innenzone bildet eine ringförmige Zone, welche die Samenwege beinhaltet; aus der zentralen Zone entstehen sehr selten Tumore. Das anteriore fibromuskuläre Stroma liegt ventral der Urethra und ragt in die Übergangszone hinein.¹⁹ Dorsokraniel der Prostata befinden sich die Samenblasen und Samenleiter. Die Samenleiter münden wenige Millimeter proximal des externen Harnröhrensphinkters am Colliculus seminalis in das Lumen der prostatistischen Harnröhre. Im präprostatistischen Anteil der Harnröhre sind glatte Muskelfasern aus dem Bereich der trigonalen Detrusormuskulatur zirkulär angeordnet und bilden den Musculus sphincter internus, außerdem strahlt eine Vielzahl der glatten Muskelfasern in die Prostata ein. Ventral wird die Prostata durch die Ligamenta puboprostatica an der Symphyse fixiert.

Die Prostata ist eine Drüse, alle Drüsenanteile sind mit einem kubischen Epithel ausgekleidet. Umgeben sind die Drüsen von bindegewebigem Stroma. Die Ausführungsgänge der Drüsen formieren sich zu vielen Hauptausführungsgängen, die in die prostatistische Harnröhre münden. Histologisch entsteht der größte Anteil aller bösartigen Tumore der Prostata aus dem azinären d.h. drüsenartigen Anteil, das Adenokarzinom macht etwa 98% der Fälle aus. Das azinäre Adenokarzinom geht vom Epithel der Azini der terminalen Gänge aus und ist der häufigste Typ. Selten findet man muzinöse, papillär-duktales, adenoid-zystische Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Transitionalzellkarzinome oder vom Stroma, dem nicht epithelialen Anteil, ausgehend Rhabdomyosarkome oder Leiomyosarkome.

Die arterielle Versorgung der Prostata erfolgt über die Aa. vesicales inferiores, Aa. pudendae internae und die Aa. rectales mediae. Venös münden die prostatistischen Venen mit der V. dorsalis penis über den ausgeprägten periprostatistischen Plexus vesicoprostaticus (Santorini) in die Vv. Iliacae internae. Die Prostata ist von einem dichten Geflecht von parasymphathischen und sympathischen Nerven aus dem Plexus

pelvicus und dem Plexus vesicales umgeben, deren Perineuralscheiden als Infiltrationsbahnen beim PCA von Bedeutung sind.²⁰ Die Nervi cavernosi, auch erektile Nerven genannt, bilden im dorsolateralen Bereich der Prostata ein Nervengeflecht mit multiplen Nervenästen zur Prostata. Gemeinsam mit Gefäßen, bilden sie das sogenannte „neurovaskuläre Bündel“, ein Bündel bestehend aus Gefäßen und kavernenösen Nerven, die zwischen der Prostatakapsel und der Faszie verlaufen. Im Bereich der membranösen Harnröhre werden feine Äste zur Harnröhre abgegeben. Das „neurovaskuläre Bündel“ zieht durch den Hiatus genitalis nach caudal und innerviert dort die terminalen Arteriolen, sowie das trabekelartige Geflecht der glatten Muskulatur der Corpora cavernosa.²¹

Der Lymphabfluss verläuft über die sakralen, externen und internen iliakalen, vesikalen und obturatorischen Lymphknoten. Die Metastasierung erfolgt primär lymphogen und erst später hämatogen. Bei einer lymphogenen Metastasierung sind zuerst die obturatorischen Lymphknoten befallen. Danach sind die Lymphknoten im sakralen und inguinalen Bereich betroffen, sowie die Lymphknoten entlang der Aa. und Venae iliacae communis und die Lymphknoten im paraaortalen Bereich. Später kommt es dann zum Befall der mediastinalen und supraclavikulären Lymphknoten. Hämatogen streut das Prostatakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem. Hier sind Lendenwirbelkörper, proximaler Femur, Becken, thorakale Wirbelkörper, Rippen, Humerus sowie der Schädel betroffen, es führt zu osteoblastischen Metastasen. Lunge, Leber und Nebenniere sind eher selten betroffen.

2.4. Stadieneinteilung und Grading

Die Stadieneinteilung gibt sowohl die Ausbreitung des Tumors in der Prostata, als auch im Körper an. Das derzeit gebräuchliche Klassifikationssystem ist das TNM-System (T=Tumor, N=Nodus=Lymphknoten, M=Metastasen) nach U.I.C.C. (Union Internationale Contre Cancer) von 2002.²² (siehe Tabelle 1, 2 und 3)

Tabelle 1: Ausdehnung des Primärtumors

<i>Tx</i>		<i>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</i>
<i>T0</i>		<i>Kein Anhalt für Primärtumor</i>
<i>T1</i>		<i>Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar ist</i>
	<i>T1a</i>	<i>Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes</i>
	<i>T1b</i>	<i>Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) mehr als 5% des resezierten Gewebes</i>
	<i>T1c</i>	<i>Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)</i>
<i>T2</i>		<i>Tumor auf die Prostata begrenzt</i>
	<i>T2a</i>	<i>Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger</i>
	<i>T2b</i>	<i>Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens</i>
	<i>T2c</i>	<i>Tumor infiltriert beide Lappen</i>
<i>T3</i>		<i>Tumor durchbricht die Prostatakapsel</i>
	<i>T3a</i>	<i>Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)</i>
	<i>T3b</i>	<i>Tumor infiltriert Samenblase (n)</i>
<i>T4</i>		<i>Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blase, Sphincter externus, Rectum, Levatormuskulatur, Beckenwand)</i>

Tabelle 2: Regionäre Lymphknoten

<i>NX</i>	<i>Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</i>
<i>N0</i>	<i>Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen</i>
<i>N1</i>	<i>Regionäre Lymphknotenmetastasen</i>

Tabelle 3: Fernmetastasen

<i>MX</i>		<i>Fernmetastasen können nicht beurteilt werden</i>
<i>M0</i>		<i>Kein Anhalt für Fernmetastasen</i>
<i>M1</i>		<i>Fernmetastasen</i>
	<i>M1a</i>	<i>Nicht regionärer Lymphknotenbefall</i>
	<i>M1b</i>	<i>Knochenmetastasen</i>
	<i>M1c</i>	<i>Andere Manifestation</i>

Das Staging ist ein wichtiger Faktor für die Prognose und Therapieplanung des Patienten. Außerdem wichtig ist das Grading des Tumors. Beim Grading wird eine Einteilung nach der morphologischen Differenzierung des Tumorgewebes vorgenommen, wodurch auf die Malignität und die Prognose geschlossen werden kann.

Bei einem internationalen und auch in Deutschland am häufigsten Anwendung findenden Klassifikationssystem aus den USA wird eine histologische Beurteilung der Architektur der Tumordrüsen vorgenommen. Diese Einteilung erfolgt nach Gleason. Beim Gleason Grading werden verschiedene Areale des Tumors beurteilt. Es werden die am häufigsten und zweithäufigsten vorkommenden Wachstumsmuster und die jeweiligen Differenzierungsgrade bewertet. Es kann zwischen 5 verschiedenen Wachstumsmustern unterschieden werden. Die beiden vorherrschenden Wachstumsmuster erhalten jeweils ihren zugeordneten Zahlenwert im Bereich zwischen 1-5, dem primären und sekundären Gleason, und werden dann miteinander addiert. Aus den miteinander addierten beiden Gleason Gradings ergibt sich der Gleason Score. Das zweithäufigste Wachstumsmuster sollte mindestens 5% des Tumorumfanges umfassen. Bei Infiltraten mit nur einem Muster wird dieses doppelt gewertet. Hieraus können sich Gleason Scores von $1+1=2$ bis $5+5=10$ ergeben. Der Gleason Score korreliert sehr gut mit der Prognose des Patienten.²³ Hierbei geht ein Wert von 2 mit einer günstigeren Prognose einher und steht für gut differenzierte Zellen und ein Wert von 10 steht für niedrig differenzierte Zellen mit schlechter Prognose. Aufgrund einer Diskrepanz der Übereinstimmung in Biopsie und Prostatektomiepräparat wurde im Jahr 2005 eine Modifikation des Gleason Scores erstellt, bei dem unter anderem festgelegt wurde, dass für jede Stanzbiopsie ein eigenes Grading sowie ein eigener Gleason Score angegeben werden sollte, wobei die Grade 1 und 2 in der Stanzbiopsie nicht angegeben werden sollen, da erst Gleason Grad 3 in einer Stanzbiopsie verlässlich diagnostiziert werden kann. Daraus ergibt sich für die Prostatabiopsie ein minimaler Gleason Score von 6. Außerdem soll ein drittes Wachstumsmuster berücksichtigt werden, sofern es einen höheren Malignitätsgrad besitzt.²⁴⁻²⁷ Das Gleason Grading kann die häufig vorkommende intratumorale Heterogenität ausreichend berücksichtigen und bietet in diesem Punkt einen Vorteil gegenüber anderen Gradingssystemen.

Tabelle 4: Histopathologisches Grading in der TNM-Klassifikation

<i>Tumorgrad</i>	<i>Beschreibung</i>	<i>Gleason</i>
<i>GX</i>	<i>Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden</i>	
<i>G1</i>	<i>Gut differenziert (leichte Anaplasie)</i>	<i>Gleason 2-6</i>
<i>G2</i>	<i>Mäßig differenziert (mäßige Anaplasie)</i>	<i>Gleason 7</i>
<i>G3</i>	<i>Schlecht differenziert / undifferenziert (ausgeprägte Anaplasie)</i>	<i>Gleason 8-10</i>

Zusätzlich zum Gleason Score kann ein Grading nach Mostofi/WHO oder in Deutschland das Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises nach Helpap angegeben werden. International sind diese beiden Gradings jedoch nicht gebräuchlich. Das Grading System nach WHO von Mostofi, beurteilt den Grad von Zellkernatypien und den histomorphologischen Aufbau und beschreibt darüber den Grad der Malignität.

Tabelle 5: WHO-Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms nach U.I.C.C.

<i>Tumorgrad</i>	<i>Beschreibung</i>
<i>GX</i>	<i>Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden</i>
<i>G1</i>	<i>hochdifferenzierte glanduläre Karzinome mit geringer Zellatypie</i>
<i>G2</i>	<i>mäßig differenziert, glandulär mit mäßiger Kernatypie</i>
<i>G3-4</i>	<i>schlecht differenziert, kribriform oder solide mit starker Kernatypie</i>

Das überarbeitete WHO Grading von 2002 bezieht sich weiterhin auf eine Kombination der geweblichen Tumordifferenzierung und den Grad der nukleären Anaplasie. Die Punktwertung für die gewebliche Differenzierung gliedert sich in 5 Scores, die nukleäre Anaplasie wird in 3 Grade unterteilt. Die Summe der Scores des Differenzierungsgrades und des Grades der nukleären Anaplasie ergibt den WHO Grad, der zwischen 2 und 8 liegen kann.

Bei der Einteilung nach dem pathologisch urologischen Arbeitskreis nach Helpap wird eine histologische Differenzierung vorgenommen unter Berücksichtigung von Kernatypien. Der Vorteil hierbei ist eine Kombination aus histologischen und zytologischen Malignitätskriterien. Die histologischen Strukturen werden mit Ziffern von 0-3 eingeteilt, der Kernatypiegrad mit Ziffern von 0-2, aus der Summe der

Bewertungsziffern 0-1 ergibt sich dann ein Malignitätsgrad I, 2-3 ein Malignitätsgrad II und 4-5 ein Malignitätsgrad III. Ferner kann noch in Untergrad a und b unterschieden werden. Diese Einteilung gibt ein spezielles nukleoläres Subgrading an. Es wird unterschieden zwischen Malignitätsgraden I a/b, II a/b, III a/b. Diese Einteilung hat sich für die Prognose und therapeutischen Maßnahmen als wichtig gezeigt, da ein Malignitätsgrad ab II b high-grade-Karzinomen entsprechen und mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen.²⁸

2.5. Klinik des Prostatakarzinoms

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom beschränkt sich auf die Prostata, bei dem kein Einbruch in andere Organe stattgefunden hat und die Prostatakapsel nicht überschritten ist (T1-T2, N0, M0). In diesem Stadium der Tumorerkrankung finden sich selten Symptome. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen (T3a/T3b, T4, N0, M0) ist ein Wachstum über die Kapsel hinaus festzustellen ohne einen Nachweis von Fernmetastasen. In diesem Fall kann es bei einer Harnblaseninfiltration und einer Ostiumbeteiligung zu einer Harnstauungsniere kommen oder bei Tumoren mit Rektuminfiltration zur Ileussyptomatik. Bei Samenblaseninfiltration kann es zur Hämospermie kommen, Impotenz bei lokaler Infiltration des neurovaskulären Bündels und auch obstruktive Miktionsbeschwerden können sich sowohl bei einer tumorbedingten Größenzunahme der Prostata, als auch bei Blasenhalssinfiltrationen äußern. Im metastasierten Tumorstadium kann eine hämatogene Streuung in das Skelettsystem zu osteoblastischen Metastasen führen. Metastasen in Wirbelsäule und Beckenknochen können zu Knochenschmerzen, ischialgieartigen Beschwerden und Knochenbrüchen führen. Bei ausgedehntem Knochenbefall und Metastasierung ins blutbildende Knochenmark kann es zur Anämie und Gewichtsverlust kommen. Bei den häufig als erstes befallenen pelvinen Lymphknoten kann es zu einem Lymphödem der unteren Extremität kommen.

2.6. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Bei der Erkennung des Prostatakarzinoms werden diagnostisch unter anderem die digitale rektale Untersuchung (DRU), der PSA-Wert, der transrektale Ultraschall (TRUS), die Biopsie der Prostata, sowie bildgebende Verfahren eingesetzt.

Die jeweiligen Untersuchungsverfahren unterscheiden sich in Sensitivität und Spezifität und können in Kombination miteinander eine genauere Information geben.

2.6.1. Digital rektale Untersuchung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung ist eine Untersuchungsmethode die ohne Apparatur einfach, wenig invasiv und kostengünstig durchgeführt werden kann. Sie sollte beim Verdacht auf ein Prostatakarzinom immer durchgeführt werden und gehört allgemein zu einer guten ärztlichen Vorsorgeuntersuchung auch im Hinblick auf die Früherkennung eines Rektumkarzinoms. Durch die DRU lassen sich Karzinome der peripheren Zone der dorsalen Prostata feststellen, Tumore in der Transitionalzone können nicht getastet werden. Beim Vorliegen eines karzinomverdächtigen Tastbefundes wird eine Prostatabiopsie empfohlen.²⁹ Etwa 70% der tastbaren Tumore sind nicht mehr organbegrenzt.³⁰ Kleinvolumige Tumore oder Tumore im Frühstadium können sich jedoch der DRU entziehen. Zudem ist das Erkennen eines Prostatakarzinoms durch die DRU auch stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers.³¹ In einer Metaanalyse zeigen sich für die DRU eine hohe Spezifität von im Durchschnitt 94% und sehr hohe Werte für den negativ prädiktiven Wert von 99%. Die Analyse ergab eine Sensitivität von im Durchschnitt 59% und einen positiven prädiktiven Wert bei 28%.³²

Daher wird die alleinige DRU als Früherkennungsuntersuchung eines Prostatakarzinoms als nicht ausreichend angesehen. Die Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht die Spezifität der Karzinomerkenung.^{29,33}

2.6.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Der PSA-Wert wurde in den 80er Jahren eingeführt und hat die Früherkennung des Prostatakarzinoms revolutioniert. Heute ist der PSA-Wert eines der wichtigsten Marker in der Prostatakarzinomerkenung. Es ist ein organspezifischer Marker, da es nur von

den Epithelzellen der Prostata produziert wird. Bei erhöhtem PSA-Wert steigt das Risiko des Vorliegens eines Karzinoms an. Der Normalbereich liegt bei ≤ 4 ng/ml. Bei PSA-Werten zwischen 4-10 ng/ml ist der positiv prädiktive Wert mit 25-35% angegeben, bei PSA-Werten >10 ng/ml steigt der positiv prädiktive Wert auf 50-80%.³⁴ Bei Werten >4 ng/ml wird auch bei negativem Tastbefund eine Biopsie empfohlen, da so diagnostizierte Karzinome eine sehr gute Prognose aufweisen.³⁵ Es gibt jedoch keinen anerkannten cut-off Wert bei dem ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden kann. So konnte in einer Studie bei Männern im Alter von 50-66 Jahren mit einem PSA-Wert zwischen 3-4 ng/ml in 13,2% ein Prostatakarzinom festgestellt werden.³⁶ Zu beachten ist dass der PSA-Wert nicht als karzinomspezifisch sondern als gewebespezifisch gilt. Als Ursache für einen Anstieg des Wertes kommen neben einer möglichen Karzinomerkrankung auch die benigne Prostatahyperplasie (BPH), eine Prostatitis, Harnverhalt oder die vorherige Manipulation in Frage. Bei der BPH erhöht 1g Gewebe den PSA-Wert um 0,3 ng/ml, beim Prostatakarzinom erhöht 1g Tumorgewebe den Wert um 3 ng/ml.³⁷ Eine weitere Möglichkeit der Verbesserung der Aussagekraft des PSA-Wertes kann durch Bildung eines Quotienten, der PSA-Ratio (=freies PSA/Gesamt-PSA), erreicht werden.³⁸ PSA liegt im Serum sowohl frei als auch in gebundener Form vor und kann getrennt gemessen werden. Der Quotient von freiem PSA (f-PSA) zum Gesamt-PSA ist beim Prostatakarzinom erniedrigt ($<15\%$), bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) dagegen ist der Quotient meist erhöht. Zudem kann die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) einen Informationsgewinn bieten. Ein schneller PSA-Anstieg kann ebenfalls für ein Karzinom sprechen. Ein PSA-Anstieg von 0,75 ng/ml pro Jahr hat eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 90% für den Nachweis eines Prostatakarzinoms.³⁹ Bei auffälligem PSA-Anstieg wird eine Prostatabiopsie empfohlen.²⁹ Außerdem existieren für den PSA-Wert altersabhängige Normwerte. Diese sollen zum einen unnötige Stanzbiopsien bei älteren Männern verhindern und die Chance erhöhen, besonders aggressive Tumore bei jüngeren Männern zu entdecken. So konnten in einer Studie durch Verwenden altersabhängiger Normwerte bei 4600 Männern unter 60 Jahren zusätzlich 18% Prostatakarzinome diagnostiziert werden.⁴⁰

2.6.3. Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall (TRUS) ist ebenfalls eine einfache und kostengünstige, sowie wenig invasive Untersuchungsmethode. Unter den Ultraschallverfahren bietet er die besten Abbildungseigenschaften für die Prostata. Prostatakarzinome stellen sich überwiegend als hypodense Zonen in der Peripherie dar. Sie können jedoch auch isodens oder seltener hyperdens zur Darstellung kommen, daher ist der TRUS zur Diagnosesicherung eher ungeeignet und findet im Rahmen der Früherkennung und Diagnosestellung hauptsächlich seine Anwendung in der ultraschallgesteuerten transrektalen Prostatastanzbiopsie und zur Beurteilung der Volumeneinschätzung der Prostata.

2.6.4. Prostatastanzbiopsie

Das Prostatakarzinom kann mittels einer Prostatastanzbiopsie histologisch gesichert werden. Bei auffälligen Befunden und bei jedem Verdacht auf ein Prostatakarzinom sollte eine Prostatastanzbiopsie erfolgen. Die Zahl positiver Befunde steigt mit der Zahl entnommener Stanzan an, wobei zehn bis zwölf Stanzan als zuverlässig angesehen werden. Die Stanzzyylinder sollten nach einem festen Schema aus geometrisch definierten Arealen entnommen werden.⁴¹ Konnte ein Prostatakarzinom durch eine Biopsie nachgewiesen werden, sollte sich bei entsprechendem Risikoprofil eine Staginguntersuchung des Karzinoms anschließen.

2.6.5. Bildgebende Diagnostik

Um die richtige Therapiestrategie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein lokal nicht mehr begrenztes oder metastasiertes Prostatakarzinom finden zu können, wird ab einem Gleason Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 vor der Entscheidung einer therapeutischen Maßnahme eine MRT- oder CT –Untersuchung der Beckenorgane empfohlen, um einen bestehenden extraprostatatischen Befall, eine Samenblaseninfiltration oder eventuell befallene Lymphknoten ausschließen zu können. Patienten mit einem PSA-Wert von ≥ 10 ng/ml oder einem Gleason Score ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollten zusätzlich auch eine

Skelettszintigraphie erhalten. Dies dient dem Ausschluss von Knochenmetastasen bevor eine kurative Therapie eingeleitet wird. Zum Nachweis von Knochenmetastasen ist die Skelettszintigraphie die sensitivste Methode und ist daher Methode der Wahl. Bei suspekten Befunden in der Skelettszintigraphie sollte weitere radiologische Diagnostik zur genauen Beurteilung erfolgen.⁴¹ Bei negativem stanziobiotischem Befund und weiterhin bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann die MRT als ergänzende bildgebende Diagnostik verwendet und zusätzlich gezielte Biopsien von suspekten Arealen gewonnen werden. So konnte in einer Studie mit gezielten Biopsien nach MRT mit funktionellen Techniken (MRS+ dynamisch kontrastverstärkte MRT) die Sensitivität der Karzinomentdeckung von 45,8% beim alleinigen Nutzen der systematischen Biopsie auf 91,3% gesteigert werden, allerdings mit Einbußen der Spezifität von 100% auf 91,1%.⁴²

2.7. Therapie des Prostatakarzinoms

Patienten mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms haben verschiedene therapeutische Möglichkeiten. Um für den Patienten die richtige Indikation unter den Therapieoptionen stellen zu können, müssen das Tumorstadium, Alter und Nebenerkrankungen sowie individuelle Wünsche des Patienten berücksichtigt werden. Zusätzlich kann beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zur Einschätzung eines möglichen Rezidivs sowie für die Festlegung einer Therapiestrategie die Einteilung in Risikogruppen vorgenommen werden. Die D'Amico Klassifikation ist ein häufig genutztes System, hierbei unterscheidet man zwischen einem niedrigen Risiko: PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 Score und cT Kategorie $\leq 2a$, einem mittleren Risiko: PSA-Wert $> 10 - 20$ ng/ml, Gleason Score 7, cT Kategorie 2b und einem hohen Risiko: PSA-Wert > 20 ng/ml, Gleason Score ≥ 8 , cT Kategorie 2c oder größer.⁴³

Im lokalisierten Tumorstadium besteht zum einen die Möglichkeit einer Strahlentherapie in Form einer permanenten Seed-Implantation (sog. Low-dose-rate-Brachytherapie) die High-dose-rate-Brachytherapie oder die perkutane Bestrahlung. Als aktuell am häufigsten verwendete kurative Behandlungsmethode steht die radikale Entfernung der Prostata inklusive der Samenblasen und den Ampullen des Ductus deferens zur Verfügung. Diese operative Therapie kann als retropubische, perineale, laparoskopische (intra- oder extraperitoneal) oder roboter-assistiert laparoskopische

(intra- oder extraperitoneal) Operation durchgeführt werden. Zusätzlich gibt es im lokal begrenzten Stadium auch die Active Surveillance als mögliche Option, hierunter wird die aktive Überwachung mit kurativer Intention verstanden. Hierbei werden in regelmäßigen Abständen Kontrollbiopsien veranlasst. Dabei wird eine kurative Therapie eingeleitet, wenn eine ungünstige Tumorbiologie oder eine Tumorprogression nachgewiesen wird, oder aber der Wunsch des Patienten nach einer definitiven Therapie besteht. Beim Active Surveillance besteht das Risiko einer nicht rechtzeitig eingeleiteten Behandlung.⁴⁴

Bei einem initial lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom ist therapeutisch keine Heilung zu erreichen. Hier kann durch eine Hormonentzugstherapie oder im weiteren Verlauf im androgenunabhängigen bzw. hormonrefraktären Stadium eine Chemotherapie das progressionsfreie Überleben bei akzeptabler Lebensqualität erreicht werden. Zudem besteht die Möglichkeit der Behandlung mit Abirateron, ein selektiver Inhibitor des Enzyms CYP 17A1, welches normalerweise die Testosteron- und Östrogen-Produktion katalysiert und durch die Blockierung des Enzyms einen Abfall der Testosteronkonzentration bewirkt. Abirateron verlängert in Kombination mit Prednisolon das Überleben und ist bei Patienten indiziert die ein kastrationsresistentes PCA haben, welches unter einer Chemotherapie mit Docetaxel progredient ist. Seit 2013 ist Abirateron in Deutschland bei Patienten mit kastrationsresistentem PCA auch vor Durchführung einer Chemotherapie zugelassen.^{45,46}

2.7.1. Radikale Prostatektomie

Das Ziel der operativen Therapie bei lokalisierten Tumoren ist die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern und somit der Heilung des Patienten unter Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion. Sie ist das einzige Verfahren, welches in einer randomisierten Studie im Vergleich zur konservativen Therapie einen Überlebensvorteil nachweisen konnte.⁴⁷ Im lokalisierten Stadium liegt die Heilungswahrscheinlichkeit durch eine radikale Prostatektomie bei etwa 90%.⁴⁸

Die retropubisch radikale Prostatektomie (RRP) ist bei Patienten im lokalisierten Stadium und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren der Goldstandard der kurativen Therapie. Alle konkurrierenden Verfahren sollten sich an onkologischen und funktionellen Ergebnissen der RRP messen.

Grundsätzlich lässt sich die operative Therapie durch verschiedene Techniken durchführen. Unabhängig vom jeweiligen Zugangsweg (offen-chirurgisch (RRP), roboter-assistiert (RARP) und laparoskopisch (LRP)) sind mögliche intraoperative Komplikationen Blutungen, Gefäßverletzungen, Dünndarmläsionen, Harnleiterläsionen, Rektumläsionen, Verletzungen des N. obturatorius und Lagerungsschäden. Die häufigsten Komplikationen nach radikaler Prostatektomie sind Inkontinenz und Impotenz, für die je nach gewähltem Operationsverfahren ein unterschiedlich hohes Risiko besteht. Es sind wichtige Themen die im Vorhinein unbedingt mit dem Patienten besprochen werden müssen, da diese Komplikationen mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität einhergehen können. Als weitere postoperative Komplikation besteht die Möglichkeit einer Lymphozele, die eventuell in einer Folgeoperation mit einer Fensterung behandelt werden muss. Zusätzlich zu nennen sind eine mögliche Anastomosenstriktur, Anastomoseninsuffizienz, Blasenhalstenosen, Leisten- und Narbenhernien, Harnverhalt und allgemeine Komplikationen wie Thrombose, Embolie, Wundheilungsstörungen, Ileus und Nachblutungen.

2.7.1.1. Offene radikale Prostatektomie

Unter den offenen Operationsverfahren werden die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) und die radikale perineale Prostatektomie (RPP) als Operationstechnik durchgeführt, wobei die RPP heutzutage kaum mehr Anwendung findet. Die ersten RPP wurden von Young 1904 beschrieben und durchgeführt, 1945 wurde von Millin der retropubische Zugangsweg aufgezeigt.^{49,50}

Bei der RPP erfolgt die Freilegung und Entfernung der Prostata über einen Dammschnitt in Steinschnittlage. Beim retropubischen Zugang wird ein medianer oder transversaler Unterbauchschnitt verwendet, der zusätzlich eine Entfernung der Beckenlymphknoten über den gleichen Zugangsweg ermöglicht, um eine lymphogene Metastasierung feststellen zu können. Bei Patienten mit einem PSA ≥ 10 ng/ml und einem Gleason ≥ 6 sollte eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden, da ein erhöhtes Risiko für einen positiven Befund besteht. Bei niedrigem Risiko kann auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden, da eine lymphogene Metastasierung in diesem Fall unwahrscheinlich ist.⁵¹ Der retropubische Zugang erfolgt extraperitoneal, die Prostata wird im Bereich des Blasenhalses und an der Harnröhre unter Schonung

des *M. sphinkter externus urethrae* abgesetzt. Die Kontinuität der Harnwege wird durch eine vesiko-urethrale Anastomose, eine Nahtverbindung zwischen Harnblase und Harnröhre wieder hergestellt. Durch Walsh und Reiner wurden anatomische Grundlagen entdeckt und der retropubische Zugangsweg wurde durch Walsh mit der Technik der Nervenschonung ergänzt.^{52,53} Bei geeigneten Patienten kann eine nerverhaltende Operation durchgeführt werden. Es werden unter Zuhilfenahme einer Lupe, die der Prostata anliegenden Nerv- und Gefäßbündel, welche den Schwellkörper und Penis versorgen, entweder ein- oder beidseitig präpariert und geschont. Bei nervschonender Prostatektomie finden sich in der Literatur Erfolgsraten postoperativer Potenz bei bilateralem Nerverhalt von 76% und unilateralem Nerverhalt von 53%, wobei Patienten jüngeren Alters signifikant höhere Potenzraten aufwiesen.⁵⁴ In der Studie von Graefen et al. zeigte sich nach etwa 13 Monaten bei 90% der bilateral und 76% der unilateral nerverhaltend operierten Patienten eine erektile Funktion, wobei 56% der bilateral und 30% der unilateral nerverhaltend operierten Patienten ohne medikamentöse Unterstützung in der Lage waren Geschlechtsverkehr zu haben.⁵⁵ Die nerverhaltende Operationstechnik scheint nicht nur vorteilhafte Auswirkungen auf die postoperative Potenz des Patienten, sondern auch positive Auswirkungen auf die Harnkontinenz zu haben.⁵⁶ In einer Studie von Graefen waren 92% der Patienten mit einer nerverhaltenden Operation kontinent, hingegen nur 82% der Patienten mit einer nicht-nerverhaltenden Operation.⁵⁵

Die Vorteile des retropubischen Zuganges gegenüber der perinealen Zugangstechnik liegen unter anderem darin, dass kein zusätzlicher Schnitt für eine pelvine Lymphadenektomie erfolgen muss, es besteht eine geringere Rate an Stuhlinkontinenz und neben der Möglichkeit des besseren Nerverhalts, können auch großvolumige Prostatae über die radikale retropubische Prostatektomie entfernt werden. Nachteile gegenüber der RPP zeigen sich jedoch in der höheren Invasivität des Eingriffs, eines erhöhten Blutverlustes und die erschwerte vesiko-urethrale Anastomose.

Diese beiden Methoden sind bezüglich ihrer onkologischen Sicherheit vergleichbar.⁵⁷

2.7.1.2. Laparoskopische radikale Prostatektomie

Durch Schüssler wurde 1992 die laparoskopische Prostatektomie erstmals beschrieben und durchgeführt, dieser verließ die Technik jedoch wieder zugunsten der offenen

Methode. Nach 9 durchgeführten Operationen sprachen lange OP-Zeiten von durchschnittlich 9,4 Stunden und eine lange Lernkurve gegen die routinemäßige Anwendung. Ihren Aufstieg und Etablierung erreichte sie durch Guillonnet und Vallancien, die die LRP standardisierten und eine Reproduzierbarkeit ermöglichten, durch die diese Technik weltweit Anwendung fand.^{58,59} Im Hinblick auf das onkologische Ergebnis können als unmittelbarer Erfolgsparameter die negativen Absetzungsränder verglichen werden, mittelfristig ein mögliches PSA-Rezidiv und langfristig das tumorspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben betrachtet werden. Hinsichtlich der PSA-Progression gibt es zwischen der LRP und der RRP vergleichbare Werte.⁶⁰ In einer retrospektiven Studie wurden 1000 LRP in Bezug auf Komplikationen, Kontinenz und dem onkologischen Outcome ausgewertet. Es konnten hierbei keine Nachteile gegenüber der offenen Technik festgestellt werden.⁶¹

Die Rate an positiven Absetzungsrändern für die LRP und RARP zeigen vergleichbare Werte und liegen in einer Studie von Willis et al. für die RARP bei 6,6% und bei 9,2% bei der LRP. Auch in einer vergleichenden Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der RARP und der LRP im Bezug auf die positiven Absetzungsränder festgestellt werden.^{62,63} Bei der Kontinenzrate zeigte sich in einer Studie von Hakimi et al. tendenziell ein Vorteil für die RARP mit einer postoperativen Kontinenzrate von 93,3% im Vergleich zur LRP von 89%, gemessen an der 0-Vorlagen-Definition.⁶⁴ Durch ihre beständige Weiterentwicklung und Verbesserung ist die LRP ein standardisiertes Verfahren geworden, das in spezialisierten Zentren routinemäßig als operative Methode bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom durchgeführt werden kann. Die LRP kann transperitoneal durchgeführt werden, dabei werden über Arbeitstrokare Instrumente und eine Kamera in den Körper eingebracht und darüber operiert. Zusätzlich besteht die Möglichkeit eines extraperitonealen Zugangs, welcher von Stolzenburg etabliert wurde.⁶⁵ Wesentliche Vorteile der LRP sind der minimal invasive Zugangsweg, die gute Visualisierung des Operationssitus durch die optische Vergrößerung, die verkürzte Katheterverweildauer, weniger postoperative Schmerzen bzw. einen geringeren Analgetikaverbrauch, sowie die Reduzierung des Blutverlustes und ein günstigeres kosmetisches Ergebnis. Als Nachteil des Verfahrens werden die operative Komplexität, sowie die damit verbundene Lernkurve diskutiert.⁶⁶

Es zeigt sich für die Laparoskopie eine längere Lernkurve als bei der RRP. Operateure die bereits Erfahrungen mit der Technik der offenen Operation gesammelt haben, hatten schlechtere Ergebnisse als solche deren ersten Operationen laparoskopisch

waren.⁶⁷ Mit der längeren Lernkurve einhergehend ergeben sich bei unerfahrenen Operateuren im Vergleich zu erfahrenen Operateuren längere Operationszeiten, ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse. Die Rate von positiven Absetzungsrandern ist laut Studien bei den ersten 200-250 Patienten signifikant höher als bei den folgenden Patienten und die Operationszeit nimmt nach etwa 100 Patienten signifikant ab.^{68,69} Die LRP ist eine anspruchsvolle und komplizierte Operation, die Erfahrungen in laparoskopischen Techniken, besonderes auch der Nahttechnik, voraussetzt.

2.7.1.3. Roboter-assistierte laparoskopisch radikale Prostatektomie

Die Weiterentwicklung der laparoskopischen Technik in der Behandlung des Prostatakarzinoms kam mit der Einführung der roboter-assistierten Technik.

Mit der FDA-Zulassung 2000 wurde das System für viele unterschiedliche Eingriffe und Fachdisziplinen genutzt, aber vor allem die Prostatektomie und ihre Häufigkeit ermöglichten einen routinierten Umgang mit dem Operationsroboter.^{70,71} 2001 wurde durch Binder und Kramer in Frankfurt erstmals eine roboter-assistierte laparoskopisch radikale Prostatektomie durchgeführt.⁷²

Die kommerzielle Verbreitung des da Vinci®-Roboter-Chirurgie-Systems bewirkte eine ansteigende Verbreitung dieser Methode, vor allem in den USA hat es die konventionelle Laparoskopie in vielen Bereichen nahezu komplett abgelöst. Auch in Deutschland werden immer mehr Systeme etabliert, die RARP wird aber hauptsächlich in spezialisierten Zentren durchgeführt und ist somit noch keine Therapieform die überall verfügbar ist.

Das Operationssystem besteht aus einer Steuerkonsole für den Operateur und einem beim Patienten positionierten mehrarmigen Roboter. An diesen werden miniaturisierte Instrumente und eine hochauflösende Kamera angeschlossen und über kleine Schnitte in den Patienten eingeführt. Der Operateur selbst befindet sich zwar im selben Raum wie der Patient, steht aber nicht wie gewohnt am Operationstisch, sondern sitzt bei diesem Verfahren die ganze Zeit an der Konsole und steuert unter visueller Kontrolle die Roboterarme, die die Bewegungen im Operationsgebiet umsetzen.

Das System gibt dem Operateur die Kontrolle über die Instrumente in Echtzeit und kann durch die Elektronik die Bewegungen des Operateurs skalieren. Dadurch werden die

Bewegungen der Instrumentenspitzen im Operationsgebiet reduziert und es wird eine erhöhte Präzision erreicht. Die Ergonomie der Konsole ermöglicht dem Operateur eine entspannte und hoch konzentrierte Operation, selbst über einen längeren Zeitraum. Dieser Aspekt ist nicht zu unterschätzen, da bei der LRP der Operateur und sein Assistent meist über längere Zeit hinweg in einer ungünstigen Körperhaltung am Operationstisch stehen müssen. Ein weiterer Vorteil ist, dass das in der Konsole befindliche optische System die Organstrukturen nicht nur 8 bis 12-fach vergrößert, sondern auch dreidimensional darstellt. Dies beseitigt einen Schwachpunkt der Laparoskopie, bei der die Darstellung zweidimensional ist. Die Instrumente werden über speziell an der Hand befestigte Handgriffe gesteuert und die Handbewegungen werden zitterfrei auf die Instrumente übertragen. Diese verfügen über Gelenke, die sich wie echte Handgelenke bewegen lassen und 7 Freiheitsgrade besitzen, anstatt bei der Standard – Laparoskopie, bei der nur 3 Freiheitsgrade möglich sind. Ein Nachteil der roboter-assistierten Methode ist jedoch das Fehlen des taktilen Gefühls, das über die Möglichkeit der 3-dimensionalen Sichtverhältnisse kompensiert werden muss.

In einer Reviewanalyse zeigten sich durchschnittliche Potenzraten nach RARP von 38,4%, 61,1%, 71,2% und 94% nach 3,6,12 und mehr als 18 Monaten.

Durchschnittliche Kontinenzraten für die RARP lagen bei 13-38% nach der Katheterentfernung, sowie nach 1,3,6 und 12 Monaten bei 23-82%, 47-93%, 54-97% und 70-97%.⁷³ Vergleichende Metaanalysen konnten einen signifikanten Vorteil für die roboter-assistierte Operationstechnik in Bezug auf die 12 Monate postoperativen Potenzraten im Vergleich zur RRP zeigen, sowie einen Vorteil in der 12 Monate postoperativen Harnkontinenzrate gegenüber der LRP und der RRP.^{74,75} Unterschiede bei den Potenzraten im Vergleich zwischen der roboter-assistierten und der laparoskopischen Methode scheinen jedoch nur einen marginalen Vorteil für die roboter-assistierte Variante zu zeigen.⁶⁴ Im Hinblick auf das onkologische Outcome können als unmittelbarer Erfolgsparameter die negativen Absetzungsränder verglichen werden, mittelfristig ein mögliches PSA-Rezidiv und langfristig das tumorspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben betrachtet werden. Zwischen der LRP und der RARP konnte in einer vergleichenden Studie für einen einzelnen Operateur im Bezug auf die positiven Absetzungsränder kein signifikanter Unterschied festgestellt werden und auch bei anderen vergleichenden Studien zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Methoden.^{62,63} Auch im Vergleich zur RRP zeigt sich, dass die LRP und RARP gleich gute onkologische Ergebnisse erzielen.⁷⁶ In einer

aktuellen Metaanalyse scheint sogar die RARP mit einer geringeren Anzahl an positiven Absetzungsrändern für pT2 Tumore der RRP überlegen zu sein. Allerdings sollten diese Ergebnisse mit einer gewissen Zurückhaltung interpretiert werden aufgrund der limitierten Evidenz.⁷⁷ Eine Studie mit großer Fallzahl und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten gibt Hinweise darauf, dass die biochemisch rezidivfreie Überlebenszeit nach RARP in allen D'Amico Risikogruppen vergleichbar mit anderen Operationsverfahren ist.⁷⁸ Beurteilungen der onkologischen Langzeitergebnisse sind für die RARP, durch kurze Nachbeobachtungszeiten noch nicht möglich. Die LRP und die RARP haben im Vergleich zur RRP, besonders am Anfang der Lernkurve, eine längere Operationszeit. Es zeigen sich aber auch Vorteile gegenüber der RRP, die insgesamt für das Wohlbefinden und die Rekonvaleszenz des Patienten positiv sind und bei mindestens gleich guten onkologischen und funktionellen Ergebnissen eventuell ein Vorteil für diese Methoden aufzeigen könnten.

Durch das angelegte Pneumoperitoneum und den dadurch erhöhten intraperitonealen Druck kommt es zur Kompression von kleinen Gefäßen, es werden insbesondere venöse Blutungen reduziert und durch die selektive Koagulation ist der Blutverlust insgesamt geringer als bei der RRP und somit auch mit einer geringeren Transfusionsrate verbunden.⁷⁶ Durch die minimalinvasive Chirurgie resultiert ein geringeres Operationstrauma, welches mit einem kürzeren Klinikaufenthalt, einer schnelleren Mobilisation und weniger Schmerzen einhergeht. Es gibt bisher keine gesicherten Ergebnisse zur Überlegenheit der Methoden. Ein wichtiger Faktor, unabhängig von der gewählten Operationsmethode, ist die Erfahrung des Operateurs. Durch die intuitive Bedienung des da Vinci® Operationssystems wäre anzunehmen, dass die Lernkurve steiler ist als die der konventionellen Laparoskopie. In der Literatur finden sich Angaben zu steilen Lernkurven, aber auch Studien die zeigen, dass auch die RARP eine lange Lernkurve haben kann. Es gibt keine offizielle Übereinstimmung bezüglich der definierenden Faktoren für die Lernkurve. Als Qualitätskriterien für den Vergleich bei der radikalen Prostatektomie wurden von Patel et al. die Pentafecta-Faktoren unterbreitet, welche die Kontinenz, Potenz, das biochemische rezidivfreie Überleben, sowie Komplikationen und die Rate an positiven Absetzungsrändern einbeziehen.⁷⁹ Zusätzlich könnten auch der Blutverlust, die Katheterverweildauer, die Operationszeit, sowie die Krankenhausliegedauer verglichen werden. In einer Studie von Ou konnten nach 150 durchgeführten RARP Komplikationsraten erzielt werden, die mit der RRP vergleichbar sind. Wird die Lernkurve anhand der Absetzungsränder

kalkuliert zeigt sich z.B. in einer Studie von Atug eine signifikante Reduzierung der positiven Absetzungsrännder im Verlauf von 100 durchgeführten Operationen.^{80,81} In einer Studie mit 120 operierten Patienten zeigten sich nach einer Operationserfahrung von etwa 100 Patienten gute onkologische und funktionelle Ergebnisse.⁸² In einer aktuellen prospektiven Studie, in der die Lernkurven zwischen der RRP mit der RARP der ersten 50 durchgeführten Operationen eines Operateurs miteinander verglichen werden, scheinen die beiden Methoden in Funktionalität und onkologischem Outcome gleichwertige Ergebnisse zu haben.⁸³

2.7.2. Strahlentherapie

Die perkutane und interstitielle Strahlentherapie ist zum einen eine Alternative für Patienten mit Komorbiditäten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist, wie auch für Patienten die eine Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren haben. Zum anderen ist die Strahlentherapie aber auch im lokalisierten Tumorstadium eine anerkannte und gleichwertige kurative Therapiealternative zur operativen Therapie. Die Strahlentherapie zeigt gleich gute Überlebensraten, wenn sie ausreichend hoch dosiert ist. Die perkutane Strahlentherapie ist eine äußere Bestrahlung mit Photonenstrahlen (beschleunigte Röntgenstrahlen), die durch einen Linearbeschleuniger erzeugt werden. Es zeigt sich bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens über 5 bzw. 7 Jahre kein signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen der radikalen Prostatektomie, der perkutanen Strahlentherapie, der Low – Dose – Rate – Brachytherapie und der Low – Dose – Rate – Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie.⁸⁴ Durch die Weiterentwicklung der Methode besteht die Möglichkeit einer 3D-konformalen Strahlentherapie, die im Vergleich zur konventionellen perkutanen Strahlentherapie signifikant geringere Akut- und Spättoxizitäten aufweist. Schäden des umliegenden Gewebes werden vermindert. Generell sind bei der Bestrahlung der Prostata die Harnblase, Urethra, Dünndarm, Dickdarm, Rektum und Oberschenkelhalse gefährdet. Als Spätfolgen ist hierbei vor allem mit Zystitis, Proktitis, Urethrastrikturen, Rektum- und Analstenosen, einer Schrumpfbilase mit Inkontinenz oder Impotenz zu rechnen. Bei der Brachytherapie wird die Strahlenquelle mit radioaktiv umschlossenen Nukliden, als sogenannte Seeds in die Prostata implantiert. Die Brachytherapie kann als permanente Implantation eines Low – Dose – Rate -Seeds oder als temporäre High –

Dose – Rate – Brachytherapie angewendet werden. Die High – Dose – Rate – Brachytherapie in Kombination mit der lokalen Strahlentherapie ist ebenfalls eine primäre Therapieoption im lokal begrenzten Stadium des Tumors. Sie wird als effektive Methode zur Dosisescalation genutzt. Bei R1 Resektionen nach einer operativen radikalen Prostatektomie und bei kapselüberschreitendem Wachstum kann die Strahlentherapie als adjuvante Therapie genutzt werden.

2.7.3. Hormontherapie

Bei Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom gibt es keine Möglichkeit einer kurativen Therapie. Um eine gute Lebensqualität für den Patienten zu erreichen, kann eine palliative antiandrogene Hormontherapie angewendet werden.

Ziel ist die Blockade der Androgensynthese auf Kastrationsniveau mit einem Serumtestosteronwert <50 ng/dl, um dem androgenabhängigen Wachstum des Prostatakarzinoms entgegen zu wirken und somit eine Tumorregression zu erzielen.

Dies kann über die chirurgische Kastration, durch eine subkapsuläre Orchiektomie erreicht werden. Neben dem chirurgischen Eingriff besteht die Möglichkeit medikamentös über LHRH-Analoga, LHRH-Antagonisten, 5 α -Reduktaseinhibitoren und Androgenrezeptorantagonisten eine antiandrogene Therapie durchzuführen. Häufig werden LHRH-Analoga eingesetzt. Über eine Dauerstimulation am LHRH Rezeptor kommt es zu einer Down-Regulation der Hypophysenrezeptoren und zum Abfall auf ein Kastrationsniveau. Die mittlere Zeit bis zur Progression unter Hormontherapie liegt bei etwa 20 – 30 Monaten.⁸⁵ Patienten die nicht mehr auf die Hormontherapie ansprechen, können die Möglichkeit der Chemotherapie nutzen. Hier konnte das Zytostatika Doxetacel im Vergleich zu Mitoxantron einen Überlebensvorteil zeigen.⁸⁶

3. Fragestellung der Arbeit

Die Klinik für Urologie der Charité ist ein Prostatakrebszentrum. Zeitweise fanden sowohl RRP, LRP und RARP parallel Anwendung. Die Klinik ist eines der führenden Zentren der urologischen Laparoskopie. Dennoch hat im Verlauf der letzten Jahre die RARP die herkömmliche LRP auch an der Charité weitgehend abgelöst. Durch die Unterstützung des OP-Roboters wird die minimal invasive Technik mit der präzisen manuellen Präparationstechnik des offenen OP-Verfahrens vereint. Die Vorteile der minimal invasiven Technik stehen längeren Operationszeiten und der Frage nach der Erfahrung, die ein Operateur braucht, um mit dem da Vinci® Robotersystem gute Ergebnisse erzielen zu können, gegenüber.

Bei der LRP ist ebenfalls ein häufig diskutierter Punkt die lange Lernkurve und die damit in der Anfangszeit des Operateurs verbundenen erhöhten Komplikationsraten, sowie schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse im Vergleich zu erfahrenen Operateuren.

Von Bedeutung ist, wie sich der Lernkurvenverlauf des Operateurs bis zum Erreichen von onkologisch, funktionell und in Bezug auf die OP-Zeit konstante Ergebnisse verhält. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben bezüglich der Lernkurve der LRP und der RARP.

In dieser Arbeit werden die durchgeführten RARP eines Anfänger-Operateurs ausgewertet. Die ausgewerteten Ergebnisse sollen Aufschlüsse über den Verlauf der Lernkurve geben und die Fragen klären, wie sich die Erfahrung des Operateurs auf die Komplikationsrate, sowie auf das chirurgische und funktionelle Outcome auswirkt. Diese Daten werden mit der Lernkurve der LRP eines anderen Anfänger-Operateurs verglichen. Dabei soll der Frage nachgegangen werden, ob eine der beiden Operationstechniken dem Patienten mehr Vorteile bieten kann.

4. Patienten und Methoden

4.1. Untersuchungszeitraum und Patientenzahl

An der Klinik für Urologie Charité Berlin Mitte wurden im Zeitraum zwischen dem 11.02.2010 bis zum 20.08.2012 insgesamt 232 Patienten mit dem roboter-assistierten da Vinci® Operationssystem und zwischen dem 14.06.2007 bis zum 30.12.2009 insgesamt 170 Patienten „konventionell“ laparoskopisch operiert.

Die Arbeit beschäftigt sich mit den da Vinci® und laparoskopischen Operationen zweier Operateure, die in der jeweiligen Methode Anfänger waren.

4.2. Datenerfassung und Auswertung

Die Daten wurden anhand von Krankenakten mit Anamnesebefunden, Pathologieberichten, Operationsprotokollen, prä- und postoperativen Befunden, Dokumentationen in der Krankenkurve, Entlassungsbriefen, Informationen der nachbehandelnden niedergelassenen Urologen und von den Patienten sowohl prä- als auch postoperativ ausgefüllten Fragebögen erhoben. Des Weiteren erfolgte bei fehlender Resonanz, die Datenerhebung zur Komplettierung in Form von Telefoninterviews mit den Patienten. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst.

Folgende Angaben wurden erhoben:

4.2.1. Präoperative Daten

- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- BMI zum Zeitpunkt der Operation: $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$
- Voroperationen: In der Dissertation wird speziell auf abdominelle Voroperationen eingegangen
- Vorerkrankungen angegeben anhand eines angepassten Charlson Comorbidity Index (siehe Tabelle 6): Es werden in Gruppen relevante Krankheiten erfasst,

wobei die Anzahl der Nebenerkrankungen und ihre Schwere berücksichtigt werden. Den Nebenerkrankungen ist jeweils ein relativer Risikofaktor zwischen 1 und 6 fest zugeordnet. Die relevanten Risikofaktoren werden zu einem Summenscore addiert, der eine Zuordnung zu einer Risikogruppe erlaubt. Hierbei gilt ein Summenscore von 1-2 als leichte Erkrankung, 3-4 mäßige bis schwere Erkrankung und ≥ 5 sehr schwere Erkrankung.

Tabelle 6: angepasster Charlson Comorbidity Index⁸⁷

Gehirn	Schlaganfall	1
	Demenz	1
	Hemiplegie	2
	Gefäßkrankung	1
	Schädeltrauma	0
Herz/ Kreislauf	Angina pectoris	0
	Herzinfarkt	1
	Kardiomyopathie	0
	Hypertonie	0
	Hypotonie	0
	Thrombose/ Embolie	0
	Herzinsuffizienz	0
	pAVK	1
Lunge	Pneumonie	0
	Pleuritis	0
	Bronchitis	0
	TBC	0
	Hämoptye	0
	Auswurf	0
	COPD	1
	Emphysem	0
Magen/ Darm	Ulcus ventriculi/ duodeni	1
Leber/ Galle	Diabetes mellitus	1
Pankreas	Diabetische Organopathie	2
	Gallensteine	0
	Cholecystitis	0
	Ikterus	1
Niere allgemein	Nephritis	0
	Pyelonephritis	0
	Niereninsuffizienz	2
	Steine	0
Prostata	Prostatitis	0
	Harnverhalt	0
Spezielle Erkrankungen	Malignom	2
	Leukämie	2
	Lymphom	2
	Metastasen	6
	AIDS	6

	Hepatitis B	0
	Hepatitis C	0

- Fragebogen IIEF-5: Der International Index of Erectile Function ist ein Fragebogen, der als Messinstrument für das Ausmaß einer eventuell bestehenden erektilen Dysfunktion des Mannes eingesetzt wird. Der Fragebogen umfasst insgesamt 15 Fragen, die die Bereiche Erektionsfähigkeit, Orgasmusfähigkeit, sexuelles Verlangen und sexuelle Befriedigung erfassen.⁸⁸ In der Dissertation wurde zur Erfassung einer prä- und postoperativen erektilen Dysfunktion die Kurzform des IIEF Fragebogen (IIEF-5) genutzt, der aus 5 Fragen besteht. Pro Frage können 5 Punkte erreicht werden, sodass eine maximale Punktzahl von 25 Punkten erreicht werden kann. Eine erektile Dysfunktion wurde in dieser Untersuchung bei einer Punktzahl von <21 definiert.
- präoperative Potenz erhalten: Untersucht mit Hilfe des IIEF-5 Fragebogens. (siehe Fragebogen IIEF-5)
- Neo-adjuvante Therapie: präoperative Einnahme von Antiandrogenen oder LHRH-Antagonisten (siehe Kapitel 2.7.3.)
- Präoperativer PSA-Wert und PSA-Ratio (freies PSA (f-PSA)/ Gesamt-PSA) auswertig (siehe Kapitel 2.6.2.)
- Präoperativer PSA in der Klinik bestimmt (siehe Kapitel 2.6.2.)
- Präoperatives f-PSA aus der Klinik (siehe Kapitel 2.6.2.)
- Präoperative PSA-Ratio aus der Klinik (siehe Kapitel 2.6.2.)
- klinisches Tumorstadium präoperativ nach UICC 2002 (cT) (siehe Kapitel 2.4.): Das präoperative klinische Tumorstadium wird eingeteilt in Anlehnung an das TNM-Klassifikationssystem nach UICC 2002, bei dem die histopathologische Ausdehnung des Tumors erfasst wird. Im klinischen Tumorstadium cT1 wird der Tumor entweder zufällig in der histologischen Aufarbeitung eines TUR-P Präparates vom Pathologen entdeckt, oder anhand einer durchgeführten Prostatastanzbiopsie diagnostiziert. In diesem Stadium kann der Tumor weder mittels einer DRU noch der TRUS dargestellt werden. Das Tumorstadium cT2 beschreibt einen tastbaren, aber auf das Organ begrenzten Tumor. Bei einer Infiltration des Tumors in die Kapsel bzw. in die Samenblasen spricht man von einem Tumorstadium cT3. Infiltriert der Tumor benachbarte Strukturen ist der Patient nicht mehr kurativ operabel und hat ein Tumorstadium cT4.

- primärer Gleason, sekundärer Gleason und Gleason Score der Biopsie (siehe Kapitel 2.4.)
- TRUS zur präoperativen Einschätzung der Größe der Prostata in ml (siehe Kapitel 2.6.3.)
- DRU Untersuchungsergebnis (siehe Kapitel 2.6.1.)
- Risikoklassifikation nach D'Amico: Bei diesem Klassifikationssystem werden die Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt, um eine Aussage über die biochemische Rezidivwahrscheinlichkeit treffen zu können und eine Therapiestrategie festzulegen. Das System nutzt nur präoperative Daten, einbezogen werden der PSA-Wert, das klinische Tumorstadium (cT) und der Gleason Score der Prostatabiopsie. Die Einteilung erfolgt in eine Niedrig-, Intermediär- und eine Hochrisikogruppe. Die Niedrigrisikogruppe schließt Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason Score ≤ 6 und einem klinischen Tumorstadium cT1-cT2a ein, die Intermediärrisikogruppe einen PSA-Wert $>10-20$ ng/ml, Gleason Score 7 und cT Kategorie 2b. Die Hochrisikogruppe schließt Patienten mit einem PSA-Wert >20 ng/ml einem Gleason Score ≥ 8 und einer klinischem Tumorstadium $\geq cT2c$ ein.⁴³
- Präoperativer Hämoglobin- (HB) und Hämatokrit- Wert (HK) am Tag der Aufnahme

4.2.2. Intraoperative Daten

- Operationsverfahren
- Operationsdatum
- Operateur
- OP-Dauer: Schnitt-Naht-Zeit
- Konsolenzeit: Operationsdauer an der Konsole ohne Vor- und Nachbereitung
- Blutverlust in ml wurde mit Hilfe des Operationsberichtes erfasst, fehlende Werte wurden ausgerechnet anhand der Formel:
$$HB \text{ Verlust [g]} = (HB\text{-Wert präop. [g/l]} \times 0,08 \text{ [l/kg]} \times \text{Körpergewicht [kg]}) + (\text{Anzahl der transfundierten EK} \times 65 \text{ [g]}) - (HB\text{-Wert postop. [g/l]} \times 0,08 \text{ [l/kg]} \times \text{Körpergewicht [kg]})$$

Perioperativer Blutverlust in Litern lässt sich näherungsweise wie folgt berechnen:

Blutverlust (l) = Hämoglobinverlust bei OP [g] / (präop. HB-Wert [g/l] + HB-Wert am 1. bzw. 2 postoperativen Tag [g/l]) : 2

- *Art der Operation: mit Nerverhaltung rechts und/oder links, mit oder ohne pelviner Lymphadenektomie. Ein Nerverhalt sollte nicht durchgeführt werden bei einem hohen Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum, d.h. cT3 oder cT2c, einem Gleason Score >7 oder mehr als einer Stanze mit einem Gleason ≥7 auf der ipsilateralen Seite.⁴¹ Bei der pLA werden die obturatorischen und ilialen Lymphknoten entfernt. In der Charité Campus Mitte wurde eine pLA ab einem PSA-Wert von 10 ng/ml, einem Gleason Score ≥7 und einem cT2 Stadium durchgeführt oder bei intraoperativ auffällig vergrößerten Lymphknoten.*
- *Intraoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo (siehe Tabelle 7): Dieses System bewertet nicht die Komplikation an sich, sondern die Art der Therapie die benötigt wird aufgrund einer Komplikation. Je invasiver die Therapie ist, desto höher wird die Komplikation eingestuft. Jede Abweichung vom geplanten operativen oder postoperativen Verlauf wird als Komplikation gewertet, so dass es nicht im Ermessen des Autors liegt welche Komplikation gewertet wird, jedoch zeigen sich trotzdem Unterschiede in der Wertung der Schwere.*
- *Transfusionen (Anzahl der Erythrozytenkonzentrate (EK) intraoperativ)*
- *OP-Abbruch oder Konversion*

Tabelle 7: Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen nach Dindo et al.⁸⁹

Grad	Definition	Beispiele
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Interventionen. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie: Antiemtika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie.	In diese Gruppe fallen ebenfalls der Ileus und Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten.	Harnwegsinfektionen, Thrombose, totale parenterale Ernährung und Bluttransfusionen.
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention.	
IIIa	Intervention in Lokalanästhesie.	
IIIb	Intervention in Allgemeinnarkose.	Erneute Operation auf Grund von Blutungen oder anderen Komplikationen.
Grad IV	lebensbedrohliche Komplikation mit der Notwendigkeit der Behandlung auf der Intensivstation.	
Iva	Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse)	
IVb	Multiorganversagen	
Grad V	Tod des Patienten.	
Suffix 'd'	Leidet der Patient an einer Komplikation zum Zeitpunkt der Entlassung, so wird das Suffix "d" dem entsprechenden Grad angefügt. Diese Kategorie erfordert eine Nachsorge des Patienten um den Verlauf vollständig zu evaluieren.	

4.2.3. Postoperative Daten

- *Nachsorgezeitraum*
- *Komplikationen nach Clavien (siehe Kapitell 4.2.2. und Tabelle 7)*
- *Transfusionen (Anzahl der Erythrozytenkonzentrate (EK) postoperativ und insgesamt)*
- *Hämoglobin-Wert postoperativ*
- *Hämatokrit-Wert postoperativ*
- *transurethrale Dauerkatheterliegezeit*
- *Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen*
- *Postoperatives Tumorstadium nach UICC 2002 (pT) (siehe Kapitel 2.4.)*
- *primärer, sekundärer, tertiärer Gleason und Gleason Score des Prostatektomiepräparates (siehe Kapitel 2.4.)*
- *Resektionsränder: Die Resektionsränder des Prostatektomiepräparates werden mit Tusche markiert und pathohistologisch aufgearbeitet. Unterschieden wird in R0, bei dem kein Tumorgewebe am Schnittrand vorhanden ist, R1 mit mikroskopisch sichtbarem Tumorgewebe am Schnittrand und R2 bei dem makroskopisch Tumorgewebe am Schnittrand zu erkennen ist.*
- *Lokalisation der positiven Schnittränder*
- *Gewicht der Prostata in Gramm (g)*
- *Fragebogen EORTC QLQ-C30: Der EORTC QLQ-C30 ist ein standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität, der von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (URL: <http://groups.eortc.be/gol/index.htm>) erstellt wurde. Der Fragebogen enthält 30 Fragen, wobei in dieser Studie speziell Frage 29 und 30 untersucht wurden. Diese Fragen beziehen sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität der letzten Wochen, die jeweils auf einer Skala von 1-7 bewertet werden sollten, wobei 1= sehr schlecht war und 7= ausgezeichnet bedeutete.*
- *Fragebogen IIEF-5 Score („best Score“) der Nachsorge (siehe Kapitel 4.2.1.)*
- *Eingesetzte Hilfsmittel bei der Erektion: Die Patienten konnte mittels eines postoperativ zugesendeten Fragebogens angeben, ob und welche Hilfsmittel zur Erlangung und Aufrechterhaltung einer Erektion eingesetzt wurden.*

- *Postoperative Kontinenz: Die Patienten wurden postoperativ über ihren Verbrauch an Vorlagen in 24 Stunden befragt. Patienten die keine Vorlage brauchten bzw. ein sogenanntes „saftey Pad“ waren in der Nachsorge per Definition kontinent. Patienten die mehr als eine Vorlage in 24 Stunden brauchten, galten als inkontinent.*
- *Anzahl der Vorlagen innerhalb von 24 Stunden*
- *PSA 6 Wochen postoperativ, 6 Monate postoperativ, 12 Monate postoperativ: Die Halbwertszeit nach radikaler Prostatektomie des PSA liegt bei etwa 2,2 Tagen⁹⁰, 6 Wochen postoperativ sollte der PSA-Wert auf nicht nachweisbare Werte abgefallen sein. Ein Persistieren des PSA-Wertes spricht entweder für eine bereits zum Zeitpunkt der Operation stattgefundene Metastasierung oder einen Residualtumor, dann sollte eine Radiatio oder Hormontherapie erfolgen.*
- *Rezidiv des Prostatakarzinoms und Zeitpunkt des Rezidivs: In dieser Untersuchung wurde ein biochemisches Rezidiv als ein postoperativer PSA-Anstieg $\geq 0,2$ ng/ml definiert.*

4.3. Statistik

Die Auswertung und Berechnung der Daten ist mit der Software Windows Vista®, Windows 7®, Microsoft Office Excel 2007®, Microsoft Office Word 2007® und SPSS®-Version 21 durchgeführt worden.

Als statistische Tests dienten der Student's t-test, der Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben, Exakter Test nach Fisher, Kaplan-Meier-Kurven mit Log Rank Test, univariate und multivariate Cox-Regressions-Analysen, lineare Regressionsanalysen und Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho.

Der Student's t-test, ist ein Test für kontinuierliche Daten, welcher untersucht ob die Erwartungswerte zweier Gruppen gleich sind unter Annahme der Normalverteilung der Daten. Der Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben, kann für ordinale oder kontinuierliche Variablen verwendet werden, er erfordert im Unterschied zum Student's t-test keine Normalverteilung der Daten. Der Exakte Test nach Fisher ist geeignet für binäre Daten in unverbundenen Stichproben (2x2-Tafel) zum Vergleich von z.B. Behandlungseffekten in zwei Behandlungsgruppen. Die Kaplan-Meier-Kurven mit dem Log Rank Test dienen zur Überlebenszeitanalyse zum Vergleich von zwei und mehr

unabhängigen Gruppen, hierbei muss die Zeitvariable stetig sein und die Statusvariable kann kategorial oder stetig sein. Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analysen sind Modelle, die eine Überlebensfunktion erzeugen, die die Wahrscheinlichkeit vorhersagt, mit der das interessierende Ereignis zu einer gegebenen Zeit t für vorgegebene Werte der Einflussvariablen aufgetreten ist. Die Zeitvariable muss eine quantitative Variable sein, die Statusvariable dagegen kann kategorial oder stetig sein. Bei der linearen Einfachregressionsanalyse wird versucht die Art des Zusammenhangs zwischen einer abhängigen Variable und einer unabhängigen Variable zu erklären und die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho, untersucht ob zwischen zwei stetigen oder mindestens ordinalen Variablen ein monotoner Zusammenhang besteht. Das statistische Signifikanzniveau lag bei $p=0,05$.

5. Ergebnisse

5.1. Patientenanalyse

5.1.1. Alter zum Operationszeitpunkt

Tabelle 8 beschreibt die Altersverteilung der Patienten. Zum Zeitpunkt der Operation lag das Alter aller untersuchten Patienten zwischen 48 und 76 Jahren und somit bei einem Mittelwert von 63,27 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,24 Jahren. Bei der LRP waren 87,1% und bei der RARP 86,2% zwischen 50 und 79 Jahre alt, 2,9% der LRP- und 0,9% der RARP-operierten waren unter 50 Jahre und 9,4% der LRP- und 12,9% der RARP-operierten waren über 70 Jahre alt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Alter der Patienten.

Tabelle 8: Alter zum Operationszeitpunkt

	LRP N=169	RARP N=232	P Wert
Mittelwert (SEM)	62,6 (6,4)	63,7 (6)	0,093
Median (IQR)	64 (58-67,5)	64 (59-69)	0,148
N (%) Fehlend	1 (0,6)	0 (0)	

5.1.2. Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index (BMI: Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)²) brachte bei den Patienten zum Operationszeitpunkt Werte zwischen 16,98-38,82, der Mittelwert (SEM) lag bei 27 (3,35). Es zeigte sich beim BMI im Mittelwert und Median kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten ($p=0,449$). Im Bereich des Normalgewichts (BMI 18,5-24,9) waren 26,6% der Patienten, 53,7% der Patienten wiesen einen BMI von 25-29,9 auf und lagen damit zum Zeitpunkt der Operation im Bereich des Übergewichts. Es wurden 16,7% der Patienten als Adipositas Grad 1 (BMI 30-34,9) klassifiziert und 1,7% der Patienten hatten einen BMI im Bereich der Adipositas Grad 2 (BMI 35-39,9). Kein

Patient hatte einen BMI ≥ 40 und in der Gruppe der da Vinci®-Patienten konnte der BMI-Wert von 3 Patienten nicht ermittelt werden. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten im Bezug auf den BMI ($p=0,220$).

Tabelle 9: Body Mass Index

	LRP N=170	RARP N=229	P Wert
Mittelwert (SEM)	27,06 (3,34)	26,95 (3,36)	0,744
Median (IQR)	26,8 (25,0-29,0)	26,4 (24,6-28,7)	0,449
N (%) Fehlend	0 (0)	3 (1,3)	

5.1.3. Abdominelle Voroperationen, Nebenerkrankungen anhand des Charlson Comorbidity Index (CCI) und neo-adjuvante Vortherapie

Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Patienten mit abdominalen Voroperationen. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf abdominale Voroperationen zwischen den Patienten der beiden Operateure ($p=0,761$).

Tabelle 10: Abdominelle Voroperationen

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
Ja (%)	78 (45,9)	102 (44)	180 (44,8)	
Nein (%)	92 (54,1)	130 (56)	222 (55,2)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,761

Charlson Comorbidity Index:

Relevante Nebenerkrankungen wurden anhand eines angepassten Charlson Comorbidity Index (CCI) erfasst und eingeteilt. Tabelle 11 zeigt den Mittelwert und Median des CCI der Patienten. Insgesamt lag bei beiden Operationsmethoden der CCI zwischen 0 bis maximal 4, der Median lag bei 0. Tabelle 12 zeigt die Verteilung des CCI in die Kategorien 0, 1 und ≥ 2 . Anhand dieser Einteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim präoperativen CCI der beiden Patientengruppen ($p= 0,103$), für den

Median ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit einem etwas geringeren CCI im Interquartilbereich bei den RARP Patienten.

Tabelle 11: Charlson Comorbidity Index (Mittelwert und Median)

OP-Methode	LRP N=170	RARP N=232	P Wert
Mittelwert (SEM)	0,45 (0,75)	0,33 (0,70)	0,104
Median (IQR)	0 (0,0-1,0)	0 (0,0-0,0)	0,039
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	

Tabelle 12: Charlson Comorbidity Index

CCI	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
0(%)	115 (67,6)	179 (77,2)	294 (73,1)	
1(%)	37 (21,8)	35 (15,1)	72 (17,9)	
≥2(%)	18 (10,6)	18 (7,8)	36 (9,0)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,103

Neoadjuvante Therapie:

Tabelle 13 stellt die Verteilung der Patienten dar, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Der RARP Patient hatte präoperativ anti-Androgene bekommen, bei den beiden LRP-operierten Patienten hatte einer anti-Androgene und der zweite LHRH-Antagonisten erhalten. Hinsichtlich einer neoadjuvanten Therapie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. ($p=0,576$)

Tabelle 13: Neoadjuvante Therapie (anti-Androgene oder LHRH-Antagonisten)

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
Ja (%)	2 (1,2)	1 (0,4)	3 (0,7)	
Nein (%)	168 (98,8)	231 (99,6)	399 (99,3)	
N (%) Fehlend	0(0)	0 (0)	0 (0)	0,576

5.1.4. Präoperativer PSA-Wert, Prostatavolumen und DRU

Präoperativer PSA-Wert:

Bei 6 von insgesamt 402 Patienten fehlte der präoperative PSA-Wert aus der Klinik. 4 dieser Patienten wurden mit der RARP operiert, 2 mit der LRP. Für diese 6 fehlenden PSA-Werte wurde für die statistische Auswertung der vom einweisenden Arzt gemessene PSA-Wert genutzt. Der präoperative PSA-Wert der Patienten ist in Tabelle 14 dargestellt. Der PSA der RARP-operierten lag zwischen 0,04 ng/ml und 77,36 ng/ml. Bei den LRP-operierten lag der PSA-Wert zwischen 0,80 ng/ml und 63,89 ng/ml. Es konnte kein signifikanter Unterschied beim präoperativen PSA-Wert zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden ($p=0,234$; $p=0,344$).

Tabelle 14: Präoperativer PSA-Wert

	LRP N=170	RARP N=232	P Wert
Mittelwert (SEM)	8,9 (8)	8,2 (6,9)	0,344
Median (IQR)	6,8 (5-9,7)	6,2 (4,3-9,7)	0,234
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	

Präoperativer freier PSA-Wert:

Der Präoperative freie PSA-Wert der Patienten wurde ebenfalls in der Charité ermittelt und ist in Tabelle 15 dargestellt. Der freie PSA-Wert der RARP-operierten lag zwischen 0 ng/ml und 15 ng/ml. Bei den LRP-operierten lag der freie PSA-Wert zwischen 0 ng/ml und 17 ng/ml. Es konnte kein signifikanter Unterschied beim präoperativen freien PSA-Wert zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 15: Präoperativer freier PSA-Wert (Mittelwert und Median)

	LRP N=162	RARP N=224	P Wert
Mittelwert (SEM)	1,14 (1,56)	1,05 (1,13)	0,504
Median (IQR)	0,79 (0,5-1,1)	0,79 (0,5-1,2)	0,837
N (%) Fehlend	8 (4,7)	8 (3,4)	

Präoperative PSA-Ratio:

Auch die präoperative PSA-Ratio der Patienten wurde in der Charité ermittelt und ist in Tabelle 16 dargestellt. Die PSA-Ratio der RARP-operierten lag zwischen 3% und 38%. Bei den LRP-operierten lag die PSA-Ratio zwischen 3% und 35%. Es konnte kein signifikanter Unterschied der präoperativen PSA-Ratio zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 16: Präoperative PSA-Ratio (Mittelwert und Median)

	LRP N=162	RARP N=224	P Wert
Mittelwert (SEM)	12,81 (6,64)	13,35 (5,95)	0,411
Median (IQR)	11,10 (8,4-15,6)	12,40 (9,0-16,6)	0,153
N (%) Fehlend	8 (4,7)	8 (3,4)	

Präoperativer PSA Kategorie:

Die Darstellung der präoperativen PSA-Werte der Patienten, aufgetrennt nach Kategorien, ist in Tabelle 17 abgebildet. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,162$).

Tabelle 17: Präoperativer PSA Kategorie

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
PSA \leq 10 (%)	128 (75,3)	178 (76,7)	306 (76,1)	
PSA 10-20 (%)	30 (17,6)	47 (20,3)	77 (19,2)	
PSA \geq 20 (%)	12 (7,1)	7 (3)	19 (4,7)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,162

Prostatavolumen gemessen durch TRUS in ml:

Bei den Patienten wurde präoperativ das Prostatavolumen anhand eines transrektalen Ultraschalls in ml gemessen. Für 5 LRP Patienten und 7 RARP Patienten lagen keine Angaben über das Prostatavolumen vor. Tabelle 18 stellt den Mittelwert und Median des Prostatavolumens der beiden Patientengruppen dar. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Mittelwert und Median des Prostatavolumens der Patienten.

Tabelle 18: Prostatavolumen gemessen durch TRUS in ml

	LRP N=165	RARP N=225	P Wert
Mittelwert (SEM)	38,83 (20,75)	37,01 (14,32)	0,335
Median (IQR)	33 (26,0-45,0)	35 (26,0-45,0)	0,842
N (%) Fehlend	5 (2,9)	7 (3)	

Präoperativer DRU Befund:

Tabelle 19 zeigt die Verteilung des Befundes der DRU. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p=0,281$).

Tabelle 19: Präoperativer DRU Befund

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
nicht suspekt (%)	117 (68,8)	162 (69,8)	279 (69,4)	
suspekt (%)	49 (28,8)	69 (29,7)	118 (29,4)	
N (%) Fehlend	4 (2,4)	1 (0,4)	5 (1,2)	0,281

5.1.5. Gleason Score der BiopsiePräoperativer Gleason Score der Biopsie:

Bei 2 RARP-operierten Patienten konnte für die Prostatabiopsie kein präoperativer Gleason Score aus den Akten ermittelt werden. Der Mittelwert (SEM) des Gleason Scores aller Patienten lag bei 6,65 (0,855) und der Median bei 6. Tabelle 20 zeigt den Mittelwert und Median der LRP- und RARP-operierten Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten.

Tabelle 20: Präoperativer Gleason Score der Biopsie (Mittelwert und Median)

	LRP N=170	RARP N=230	P Wert
Mittelwert (SEM)	6,65 (0,81)	6,64 (0,88)	0,967
Median (IQR)	7 (6,0-7,0)	6 (6,0-7,0)	0,671
N (%) Fehlend	0 (0)	2 (0,9)	

Tabelle 21 zeigt den Gleason Score der Prostatabiopsie aufgeteilt in drei Kategorien Gleason Score <7, 7 und >7. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p=0,490$).

Tabelle 21: Präoperativer Gleason Score der Biopsie Kategorie

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
Gleason<7 (%)	82 (48,2)	121 (52,2)	203 (50,5)	
Gleason=7 (%)	66 (38,8)	76 (32,8)	142 (35,3)	
Gleason>7 (%)	22 (12,9)	33 (14,2)	55 (13,7)	
N (%) Fehlend	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,5)	0,490

5.1.6. Klinisches Tumorstadium (cT) Stadium

Tabelle 22 und 23 zeigen die Verteilung der cT-Stadien. Bei beiden Einteilungen des klinischen Tumorstadiums zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 22: Klinisches Tumorstadium (cT) Stadium

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
cT1(%)	125 (73,5)	183 (78,9)	308 (76,6)	
cT2(%)	45 (26,5)	48 (20,7)	93 (23,1)	
cT3(%)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,228

Tabelle 23: Klinisches Tumorstadium (cT) Stadium (nach D'Amico Risikoklassifikation eingeteilt)

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
≤ cT2a (%)	152 (89,4)	210 (90,5)	362 (90)	
cT2b (%)	10 (5,9)	11 (4,7)	21 (5,2)	
≥ cT2c (%)	8 (4,7)	11 (4,7)	19 (4,7)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,875

5.1.7. D'Amico Klassifikation

Tabelle 24 zeigt die Einteilung der Patienten in die Risikoklassifikation nach D'Amico. Es zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 24: Risikoklassifikation nach D'Amico

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
Niedrig (%)	62 (36,5)	89 (38,4)	151 (37,6)	
Mittel (%)	74 (43,5)	102 (44)	176 (43,8)	
Hoch (%)	34 (20)	41 (17,7)	75 (18,7)	
Fehlend (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,824

5.2. OP-Daten

5.2.1. Nerverhalt

Um keine Verfälschung des statistischen Ergebnisses zu erhalten, wurden für die Berechnung der operativen und postoperativen Daten die 5 OP-Abbrüche der RARP Gruppe sowie die fehlenden Daten aus der Gesamtberechnung abgezogen und nicht mit eingerechnet. Tabelle 25 zeigt die Verteilung der Patienten mit und ohne Nerverhalt in Bezug auf die jeweiligen Operationsmethoden. Bei 7,6% (n=13) der LRP Patienten wurde ein einseitiger Nerverhalt durchgeführt, wobei 7,1% (n=12) einen rechtseitigen

und 0,6% (n=1) einen linksseitigen Nerverhalt erhielten, 65,9% (n=112) erhielten einen beidseitigen Nerverhalt. Bei 3 Patienten waren keine genauen Angaben über den Nerverhalt vorhanden. Für 12,3% (n=28) der RARP Patienten konnte ein einseitiger Nerverhalt realisiert werden, 5,7% (n=13) hatten einen rechtsseitigen Nerverhalt und 6,6% (n=15) hatten einen linksseitigen Nerverhalt. Einen beidseitigen Nerverhalt bekamen 60,4% (n=137). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Nerverhalt zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 25: Nerverhalt

	LRP N=164	RARP N=226	Gesamt	P Wert
Ja (%)	128 (78,0)	165 (73,0)	293 (75,1)	
Nein (%)	36 (22,0)	61 (27,0)	97 (24,9)	
Fehlend (%)	6 (3,5)	1 (0,4)	7 (1,8)	0,286

5.2.2. Pelvine Lymphadenektomie

Tabelle 26 zeigt die Verteilung der Patienten mit und ohne pelviner Lymphadenektomie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 26: Pelvine Lymphadenektomie

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
Ja (%)	80 (47,1)	113 (49,8)	193 (48,6)	
Nein (%)	90 (52,9)	113 (49,8)	203 (51,1)	
N (%) Fehlend	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	0,778

5.2.3. Intraoperative Komplikationen

Die intraoperativen Komplikationen wurden nach Clavien eingeteilt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden in Bezug auf die intraoperative Komplikationsrate nach Clavien ($p=0,003$). Die RARP Patienten hatten

insgesamt weniger Komplikationen und einen geringeren Anteil an Komplikationen Clavien $\leq 3a$, bzw. keine Komplikationen nach Clavien $\geq 3b$.

Tabelle 27: Intraoperative Komplikationen nach Clavien

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
Keine Komplikationen (%)	154 (90,6)	218 (96,0)	372 (93,7)	
Clavien $\leq 3a$ (%)	9 (5,3)	7 (3,1)	16 (4,0)	
Clavien $\geq 3b$ (%)	7 (4,1)	0 (0)	7 (1,8)	
N (%) Fehlend	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,5)	0,003

5.2.4. Intraoperativer Blutverlust und Bluttransfusionen

Tabelle 28 zeigt den intraoperativen Blutverlust der Patienten und Tabelle 29 zeigt den Bedarf an Bluttransfusionen. Der intraoperative Blutverlust wurde durch Angaben im Operationsbericht erhoben, fehlende Werte wurden durch prä- und postoperative Hb-Werte mit Hilfe einer Formel errechnet (siehe Kapitel 4.2.2.). Für Mittelwert und Median des intraoperativen Blutverlustes sowie für die Transfusionsrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Tabelle 28: Intraoperativer Blutverlust in ml

	LRP N=169	RARP N=226	P Wert
Mittelwert (SEM)	189,50 (295,91)	199,79 (388,51)	0,765
Median (IQR)	125,41 (93,9-173,3)	127,23 (91,1-195,0)	0,872
N (%) Fehlend	1 (0,6)	1 (0,4)	

Tabelle 29: Transfusionen erhalten

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
Nein (%)	163 (95,9)	219 (96,5)	382 (96,2)	
Ja (%)	7 (4,1)	7 (3,1)	14 (3,5)	
N (%) Fehlend	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	0,768

5.2.5. Operationsdauer, Konsolenzeit und OP-Abbruch

Tabelle 30 stellt die Mittelwerte und Mediane der Operationszeit von beiden Methoden dar. Im Mittelwert zeigte sich zwischen LRP und RARP kein signifikanter Unterschied ($p=0,094$). Betrachtet man den Median ergibt sich zwischen den beiden Methoden ein signifikanter Unterschied mit einer kürzeren OP-Zeit für die RARP Gruppe ($p=0,004$). Bei der Gegenüberstellung der reinen Konsolenzeit der RARP gegen die Operationsdauer der LRP zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl im Mittelwert als auch Median, ebenfalls mit einer deutlich kürzeren Operationszeit bei der RARP ($p<0,0001$). (siehe Tabelle 31).

Tabelle 30: Operationszeit in Minuten

	LRP N=165	RARP N=201	P Wert
Mittelwert (SEM)	247,99 (53,56)	236,71 (74,75)	0,094
Median (IQR)	240 (215,0-270,0)	220 (184,5-275,0)	0,004
N (%) Fehlend	5 (2,9)	26 (11,5)	

Tabelle 31: Konsolenzeit der RARP vs. Operationsdauer der LRP in Minuten

	LRP Operationsdauer N=165	RARP Konsolenzeit N=201	P Wert
Mittelwert (SEM)	247,99 (53,56)	181,97 (66,26)	< 0,0001
Median (IQR)	240 (215,0-270,0)	165 (132,5-210,0)	< 0,0001
N (%) Fehlend	5 (2,9)	26 (11,5)	

OP-Abbruch:

Insgesamt gab es 5 OP-Abbrüche in der Gruppe der RARP-operierten. Ein OP-Abbruch fand aufgrund eines T4 Stadiums statt, zwei Operationsabbrüche erfolgten bei ausgedehnten Lymphknotenmetastasen, es erfolgte eine Konversion zur Laparotomie und bei einem OP-Abbruch waren die Gründe unbekannt. In der LRP Gruppe gab es keine OP-Abbrüche oder Konversionen zur offenen Methode (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: OP-Abbruch

	LRP N=170	RARP N=232	Gesamt	P Wert
Nein (%)	170 (100)	227 (97,8)	397 (98,8)	
Ja (%)	0 (0)	5 (2,2)	5 (1,2)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,076

5.3. Postoperative Daten**5.3.1. Postoperative Komplikationen und Tod**

Bezüglich der postoperativen Komplikationen gab es einen signifikanten Unterschied zwischen LRP und RARP ($p=0,024$), wobei sich weniger Komplikationen bei der RARP ereigneten, weniger Komplikationen nach Clavien $\leq 3a$ auftraten, aber geringfügig mehr Komplikationen nach Clavien $\geq 3b$ auftraten im Vergleich zur LRP (siehe Tabelle 33).

Tabelle 34 zeigt die genaue Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Clavien.

Tabelle 33: Postoperative Komplikationen nach Clavien

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
Keine Komplikationen (%)	115 (67,6)	173 (76,2)	288 (72,5)	
Clavien $\leq 3a$ (%)	47 (27,6)	37 (16,3)	84 (21,2)	
Clavien $\geq 3b$ (%)	8 (4,7)	15 (6,6)	23 (5,8)	
N (%) Fehlend	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,5)	0,024

Tabelle 34: Postoperative Komplikationen nach Clavien (Komplett)

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
Keine Komplikationen (%)	115 (67,6)	173 (76,2)	288 (72,5)	
Clavien 1 (%)	24 (14,1)	24 (10,6)	48 (12,1)	
Clavien 2 (%)	20 (11,8)	11 (4,8)	31 (7,8)	
Clavien 3a (%)	3 (1,8)	2 (0,9)	5 (1,3)	
Clavien 3b (%)	6 (3,5)	9 (4,0)	15 (3,8)	
Clavien 4a (%)	1 (0,6)	6 (2,4)	7 (1,8)	
Clavien 4b (%)	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	
N (%) Fehlend	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,5)	0,041

5.3.2. Katheterliegedauer

Tabelle 35 zeigt den Mittelwert und Median der Katheterliegedauer in Tagen. Es zeigte sich im Mittelwert und Median ein signifikanter Unterschied der Katheterliegedauer zwischen LRP und RARP mit einer kürzeren Verweildauer des Dauerkatheters bei der RARP.

Tabelle 35: Katheterliegedauer in Tagen

	LRP N=165	RARP N=218	P Wert
Mittelwert (SEM)	8,16 (5,64)	4,12 (2,92)	< 0,000001
Median (IQR)	7 (5,0-9,0)	3 (3,0-4,0)	< 0,0001
N (%) Fehlend	5 (2,9)	9 (4,0)	

5.3.3. Aufenthaltsdauer

Die postoperative Krankenhausverweildauer lag im Durchschnitt bei 6,01 Tagen (LRP) im Gegensatz zu 6,68 Tagen (RARP). Im Median lag sie für LRP und RARP bei 5

Tagen und es zeigte sich im Durchschnitt und Median kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen

	LRP N=170	RARP N=227	P Wert
Mittelwert (SEM)	6,01 (4,94)	6,68 (22,34)	0,661
Median (IQR)	5 (4,0-6,0)	5 (4,0-5,0)	0,134
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	

5.4. Onkologisches Outcome

5.4.1. Pathohistologisches Tumorstadium (pT)

Tabelle 37 zeigt das pathohistologische Tumorstadium der Patienten. Für zwei RARP Patienten konnte kein pT Stadium im Pathologiebericht angegeben werden, da das Präparat kein Tumorgewebe mehr enthielt. Laut Pathologiebericht sprach der Befund von einem der beiden Patienten für eine komplette Remission bei einer, gemäß klinischen Angaben, vorausgegangenen antiandrogenen Therapie. Im anderen Fall war keine antiandrogene Vortherapie bekannt; es handelte sich um das sogenannte Phänomen des „vanishing cancers“, dessen Erklärung bislang noch nicht endgültig gelungen ist. Zwischen LRP und RARP zeigte sich in Bezug auf das pT Stadium kein signifikanter Unterschied ($p=0,064$).

Tabelle 37: Pathohistologisches Tumorstadium (pT)

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
$\leq pT2$ (%)	111 (65,3)	160 (70,5)	271 (68,3)	
pT3a (%)	47 (27,6)	39 (17,2)	86 (21,7)	
pT3b (%)	7 (4,1)	14 (6,2)	21 (5,3)	
$>pT3b/pN+$ (%)	5 (2,9)	12 (5,3)	17 (4,3)	
N (%) Fehlend	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,5)	0,064

5.4.2. Postoperativer Gleason Score und Gewicht der Prostata in Gramm

Tabelle 38 zeigt den Mittelwert und Median des postoperativen Gleason Scores.

Im Mittelwert und Median zeigte sich beim postoperativen Gleason Score kein signifikanter Unterschied zwischen der LRP und der RARP Gruppe. Tabelle 39 zeigt den Gleason Score unterteilt in Kategorien von Gleason <7, 7, >7. Auch bei dieser Einteilung ergab sich zwischen RARP und LRP in Bezug auf den postoperativen Gleason Score kein signifikanter Unterschied ($p=0,475$).

Tabelle 38: Postoperativer Gleason Score (Mittelwert und Median)

	LRP N=170	RARP N=227	P Wert
Mittelwert (SEM)	7,02 (0,87)	7,03 (0,89)	0,883
Median (IQR)	7 (7,0-7,0)	7 (6,0-7,0)	0,716
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	

Tabelle 39: Postoperativer Gleason Score Kategorie

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
Gleason<7 (%)	35 (20,6)	57 (25,1)	92 (23,2)	
Gleason=7 (%)	110 (64,7)	133 (58,6)	243 (61,2)	
Gleason>7 (%)	25 (14,7)	37 (16,3)	62 (15,6)	
N (%) Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,475

Gewicht der Prostata:

Tabelle 40 stellt das Gewicht der Prostata in Gramm dar. Hierbei zeigte sich in Median und Mittelwert ein signifikanter Unterschied ($p=0,000$) wobei die Patienten, die eine RARP erhielten im Durchschnitt und Median eine kleinere Prostata hatten.

Tabelle 40: Gewicht der Prostata in Gramm

	LRP N=168	RARP N=225	P Wert
Mittelwert (SEM)	52,58 (22,61)	42,13 (14,44)	< 0,0001
Median (IQR)	47 (40,0-60,0)	40 (33,0-49,0)	< 0,0001
N (%) Fehlend	2 (1,2)	2 (0,9)	

5.4.3. Schnittrandbeurteilung

Tabelle 41 stellt die pathologische Schnittrandbeurteilung dar. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die Absetzungsränder zwischen LRP und RARP. Tabelle 42, 43, 44 und 45 zeigen jeweils die R1 Raten in den Stadien \leq pT2, pT3a, pT3b und $>$ pT3b/N+. Es konnte in Bezug auf die R1 Rate, in keinem pathologischen Stadium ein signifikanter Unterschied zwischen LRP und RARP festgestellt werden.

Tabelle 41: Absetzungsränder R-Status

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
R0 (%)	104 (61,2)	158 (69,6)	262 (66,0)	
R1 (%)	65 (38,2)	69 (30,4)	134 (33,8)	
Rx (%)	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	0,076

Tabelle 42: Absetzungsränder R-Status beim Organbegrenzter Befall \leq pT2

	LRP N=111	RARP N=160	Gesamt	P Wert
R0 (%)	82 (73,9)	131 (81,9)	213 (78,6)	
R1 (%)	29 (26,1)	29 (18,1)	58 (21,4)	
Rx (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,133

Tabelle 43: Absetzungsränder R-Status beim extraprostatischem Wachstum pT3a

	LRP N=47	RARP N=39	Gesamt	P Wert
R0 (%)	19 (40,4)	18 (46,2)	37 (43,0)	
R1 (%)	27 (57,4)	21 (53,8)	48 (55,8)	
Rx (%)	1 (2,1)	0 (0)	1 (1,2)	0,818

Tabelle 44: Absetzungsränder R-Status bei Samenblaseninfiltration pT3b

	LRP N=7	RARP N=14	Gesamt	P Wert
R0 (%)	2 (28,6)	4 (28,6)	6 (28,6)	
R1 (%)	5 (71,4)	10 (71,4)	15 (71,4)	
Rx (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000

Tabelle 45: Absetzungsränder R-Status bei Nachbarstrukturbefall >pT3b/N+

	LRP N=5	RARP N=12	Gesamt	P Wert
R0 (%)	1 (20)	3 (25)	4 (23,5)	
R1 (%)	4 (80)	9 (75)	13 (76,5)	
Rx (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000

5.4.4. Lokalisation des Schnittrandes

Tabelle 46 zeigt die Lokalisation des positiven Schnittrandes. Zwischen LRP und RARP zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Lokalisation des positiven Schnittrandes ($p=0,077$).

Tabelle 46: Lokalisation des Schnittrandes

	LRP N=170	RARP N=227	Gesamt	P Wert
negativer Schnittrand (%)	104 (61,2)	158 (69,6)	262 (66,0)	
Positiv nur am Apex (%)	13 (7,6)	7 (3,1)	20 (5,0)	
Einzelner positiver Schnittrand nicht apikal (%)	37 (21,8)	35 (15,4)	72 (18,1)	
Multiple positive Schnittränder (%)	15 (8,8)	23 (10,1)	38 (9,6)	
N (%) Fehlend	1 (0,6)	4 (1,8)	5 (1,3)	0,077

5.4.5. Follow-up Zeit und rezidivfreies Überleben

Tabelle 47 zeigt die durchschnittliche Follow-up Zeit. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Follow-up Zeit zwischen LRP und RARP.

Tabelle 48 zeigt Median und Mittelwert des rezidivfreien Überlebens, bei dem sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied darstellte. Zu beachten ist, dass sich die deutlich kürzere Zeit des rezidivfreien Überlebens bei der RARP aus der kürzeren Follow-up Zeit ergibt.

Tabelle 47: Follow-up Zeit in Monaten

	LRP N=163	RARP N=205	P Wert
Mittelwert (SEM)	35,83 (13,97)	12,52 (8,07)	< 0,000001
Median (IQR)	38 (25,0-48,0)	12 (6,0-18,0)	< 0,0001
N (%) Fehlend	7 (4,1)	22 (9,7)	

Tabelle 48: Rezidivfreies Überleben in Monaten

	LRP N=163	RARP N=186	P Wert
Mittelwert (SEM)	34,96 (13,81)	12,90 (7,86)	< 0,000001
Median (IQR)	37,20 (24,2-46,4)	11,98 (6,4-18,1)	< 0,0001
N (%) Fehlend	7 (4,1)	41 (18,1)	

5.5. Progressionsfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden in den folgenden Analysen als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Es wurde die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für LRP und RARP jeweils stratifiziert nach den drei präoperativen PSA Kategorien, der D'Amico Risikoklassifikation, dem pathologischen Tumorstadium, dem Gleason Score des Prostatektomiepräparates und den Absetzungsrändern betrachtet. Unterschiede im PSA-freien-Überleben wurden für jede Variable mit dem Log-Rank-Test getestet.

Mit der Cox-Regression wurden Variablen auf ihren Einfluss auf ein PSA-freies-Überleben getestet. Signifikante Einflussfaktoren in der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden mithilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse auf ihren unabhängigen Einflusswert getestet. Als Zeitvariable wurden sowohl bei den Kaplan-Meier-Analysen als auch bei den Cox-Regressionsanalysen bei Patienten mit einem PSA-Progress der Abstand zwischen dem OP-Datum und dem initialen postoperativen PSA-Anstieg $\geq 0,2$ ng/ml gewertet. Bei Patienten ohne PSA-Progress, wurde der Abstand zwischen dem OP-Datum und der letzten aktuellen Messung verwendet.

5.5.1. Rezidivfreies Überleben

Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten die eine LRP erhielten betrug 54,1 Monate (95% KI 52,2-55,9), die Patienten die eine RARP erhielten betrug 28 Monate (95% KI 26,6-29,4) (siehe Abbildung 1). Es zeigte sich zwischen den beiden OP-Verfahren ein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,0002$).

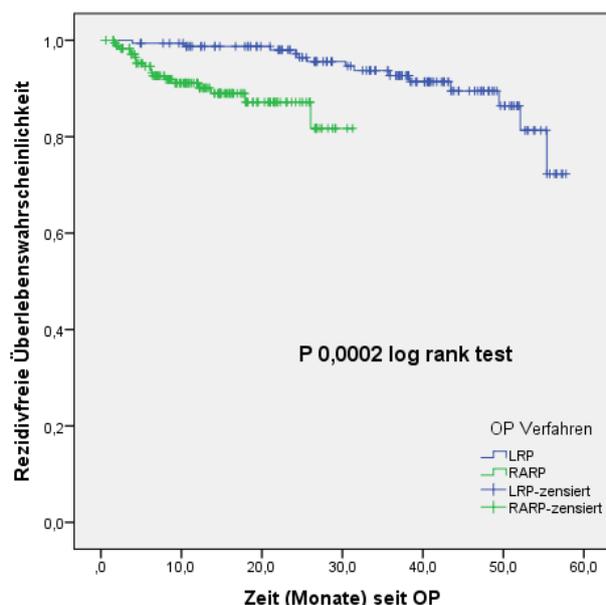


Abbildung 1: Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX

5.5.2. Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach dem präoperativen PSA-Wert

Bei einem präoperativen PSA-Wert <10 ergab sich für Patienten die eine LRP erhielten im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 54,8 Monaten (95% KI 52,9-56,6), bei Patienten die eine RARP erhielten ergab sich eine durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit von 28,7 Monaten (95% KI 27,3-30,2).

Bei einem präoperativen PSA-Wert von 10-20 ergab sich für Patienten die eine LRP erhielten im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 52,4 Monaten (95% KI 47,4-57,4), bei Patienten die eine RARP erhielten 25,9 Monaten (95% KI 22,6-29,2).

Bei einem präoperativen PSA-Wert von >20 ergab sich für Patienten die eine LRP erhielten im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 44,4 Monaten (95% KI 38,3-50,6), bei Patienten die eine RARP erhielten 12,8 Monaten (95% KI 7,9-17,6) (siehe Abbildung 2; Abb. 3; Abb. 4). Ein statistisch signifikanter Unterschied beim rezidivfreien Überleben ergab sich in allen drei Kategorien.

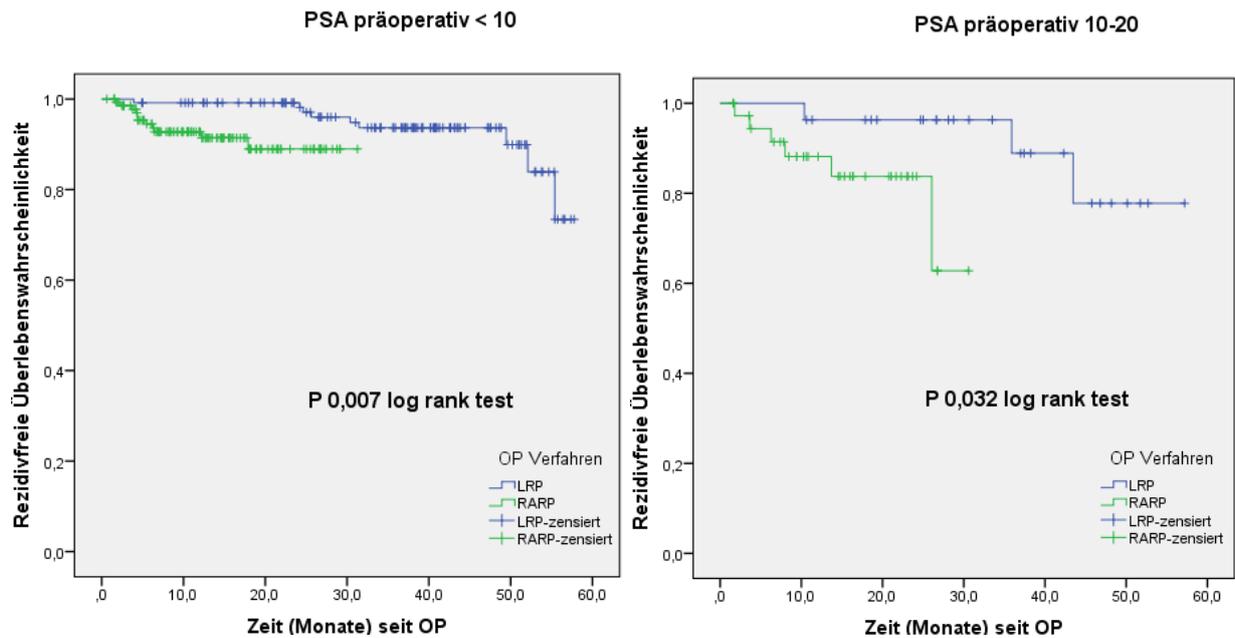


Abbildung 2 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes < 10

Abbildung 3 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes 10-20

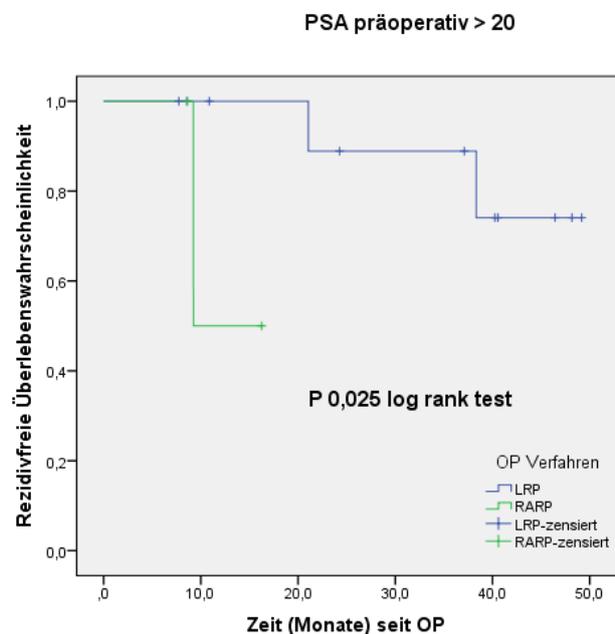


Abbildung 4: Rezidivfreie Überlebensrate nach Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes > 20

5.5.3. Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach der D'Amico Risikoklassifikation

Für LRP-operierte Patienten mit einer low risk D'Amico-Klassifikation lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit bei 56,4 Monaten (95% KI 54,5-58,3), für RARP-operierte Patienten lag sie bei 27,9 Monaten (95% KI 26,6-29,3).

Für Patienten mit einem intermediate risk nach D'Amico lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit für LRP Patienten bei 54,2 Monaten (95% KI 51,6-56,7), für RARP Patienten bei 28,5 Monaten (95% KI 26,5-30,5).

Bei einer high risk D'Amico-Klassifikation lag die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten die eine LRP erhielten im Durchschnitt bei 47,2 Monaten (95% KI 43,5-51,0) und für RARP-operierte Patienten bei 20,7 Monaten (95% KI 17,0-24,4) (siehe Abbildung 5; Abb. 6; Abb. 7). Ein statistisch signifikanter Unterschied beim rezidivfreien Überleben ergab sich bei der D'Amico intermediate und high risk Gruppe.

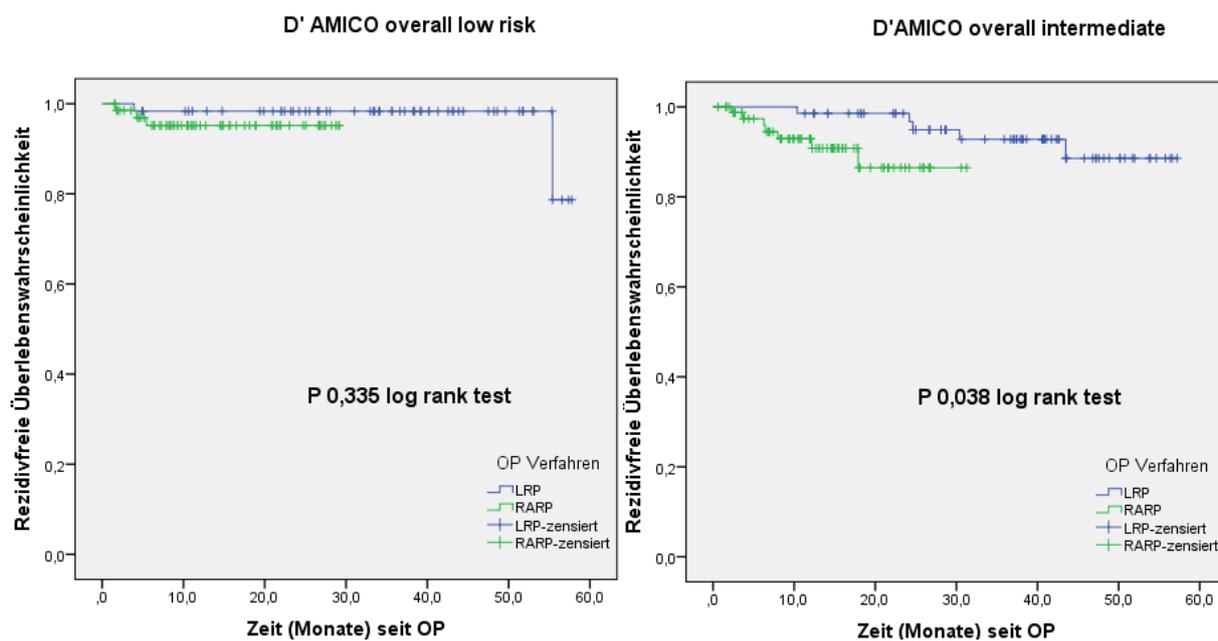


Abbildung 5 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des D'Amico low risk

Abbildung 6 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des D'Amico intermediate risk

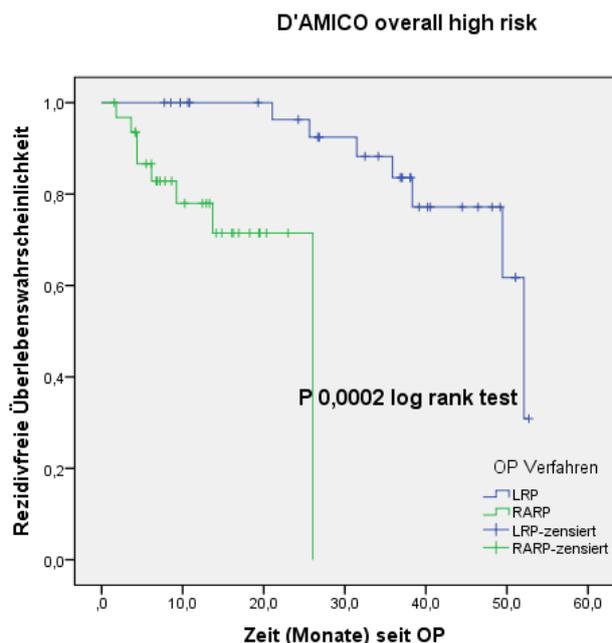


Abbildung 7: Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des D'Amico high risk

5.5.4. Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach dem pathologischen Tumorstadium (pT-Stadium)

Bei einem pathologischen Tumorstadium $\leq pT2$ ergab sich für Patienten, die eine LRP erhielten, im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 54,8 Monaten (95% KI 52,7-56,9) gegenüber 29,1 Monaten (95% KI 27,6-30,6) bei Patienten die eine RARP erhielten. Bei einem pathologischen Tumorstadium $pT3a$ zeigte sich für LRP Patienten im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 53,7 Monaten (95% KI 50,4-56,9), bei RARP Patienten von 25,1 Monaten (95% KI 22,3-27,9). 43,7 Monate (95% KI 32,8-54,6) war die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit für LRP Patienten mit einem pathologischen Tumorstadium $pT3b$, bei Patienten die eine RARP erhielten betrug die Zeit 20,5 Monate (95% KI 11,4-29,6). Bei einem pathologischen Tumorstadium $>pT3b$ $pN+$ ergab sich für Patienten die eine LRP erhielten im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 41,4 Monaten (95% KI 29,9-52,9), bei Patienten die eine RARP erhielten 16,8 Monate (95% KI 10,4-23,1) (siehe Abbildung 8.; Abb. 9; Abb. 10; Abb. 11). Ein statistisch signifikanter Unterschied auf das rezidivfreie Überleben ergab sich beim pathologischen Tumorstadium $\leq pT2$ und $pT3a$.

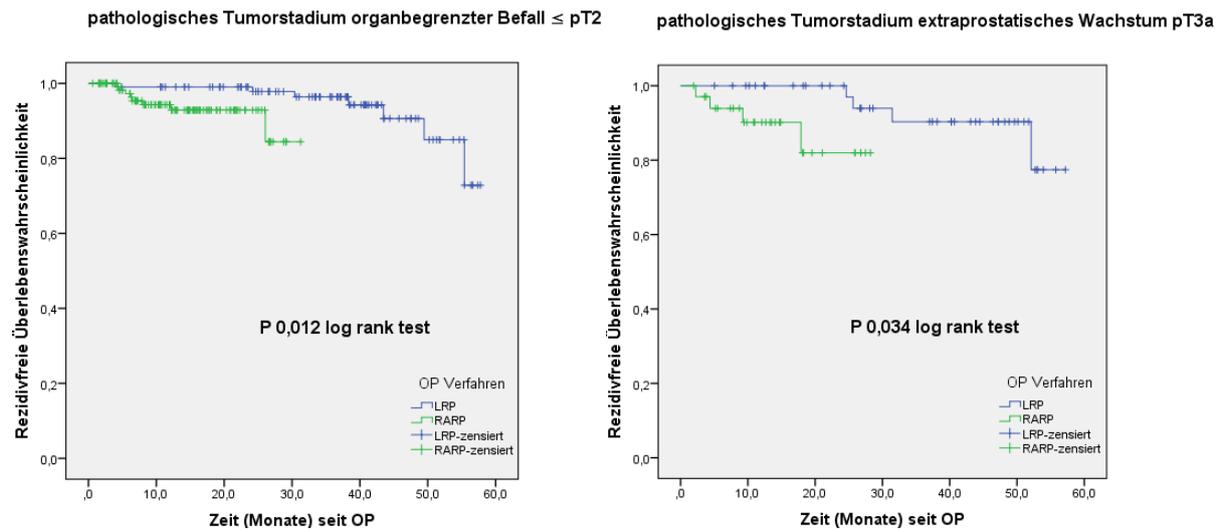


Abbildung 8 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums pT2

Abbildung 9 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums pT3a

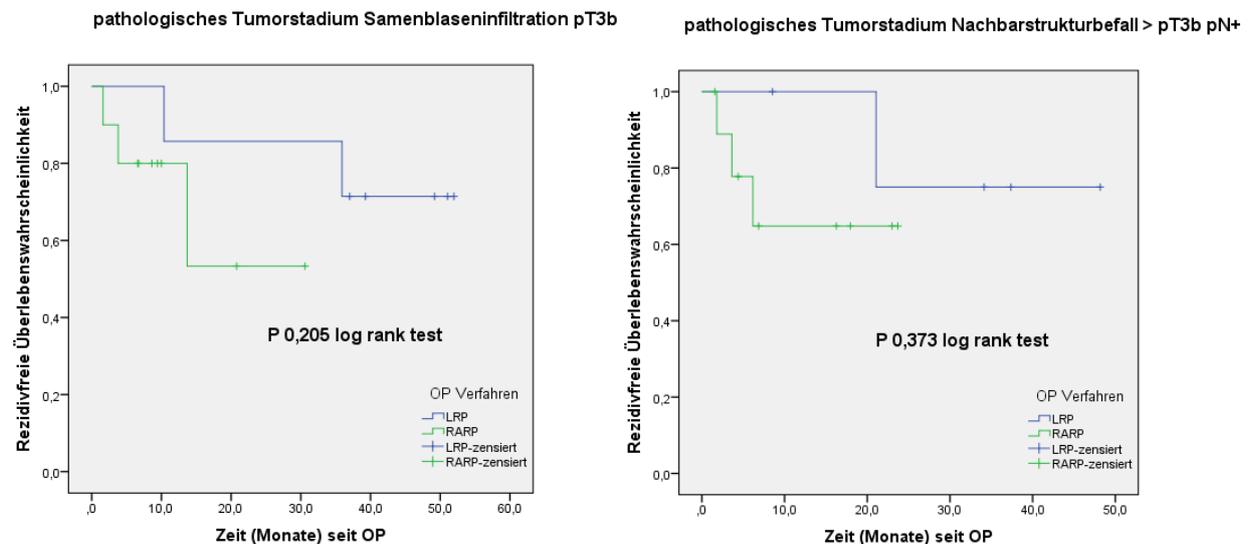


Abbildung 10 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums pT3b

Abbildung 11 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des pathologischen Tumorstadiums >pT3b und/oder N1

5.5.5. Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach dem Gleason Score des Prostatektomiepräparates

Bei Patienten, die eine LRP erhielten, lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit mit einem Gleason Score <7 bei 56,3 Monaten (95% KI 53,6-59,1), bei einem Gleason Score =7 bei 54,4 Monaten (95% KI 52,5-56,4) und bei einem Gleason Score >7 bei 46 Monaten (95% KI 39,3-52,7).

Bei Patienten, die eine RARP erhielten, lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit mit einem Gleason Score <7 bei 29,5 Monaten (95% KI 27,7-31,4), bei einem Gleason Score =7 bei 27,4 Monaten (95% KI 25,5-29,3) und bei einem Gleason Score >7 bei 22,8 Monaten (95% KI 19,4-26,1) (siehe Abbildung 12; Abb. 13; Abb. 14). Ein statistisch signifikanter Unterschied auf das rezidivfreie Überleben ergab sich bei einem Gleason Score =7.

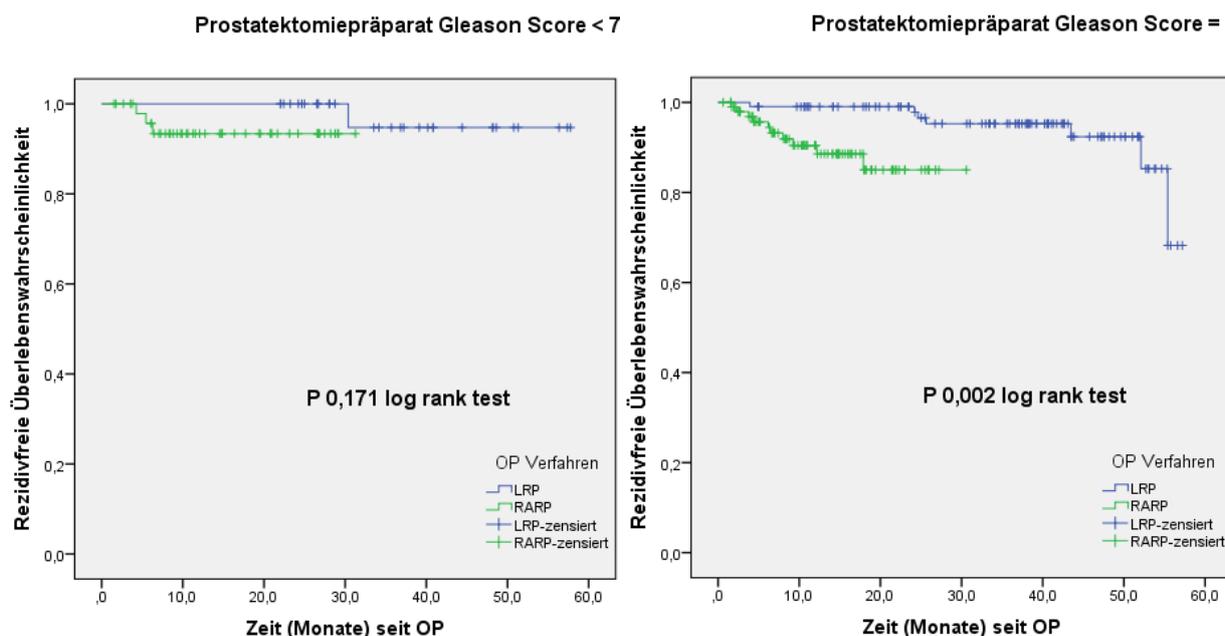


Abbildung 12 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des Prostatektomiepräparates Gleason Score <7

Abbildung 13 (rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des Prostatektomiepräparates Gleason Score =7

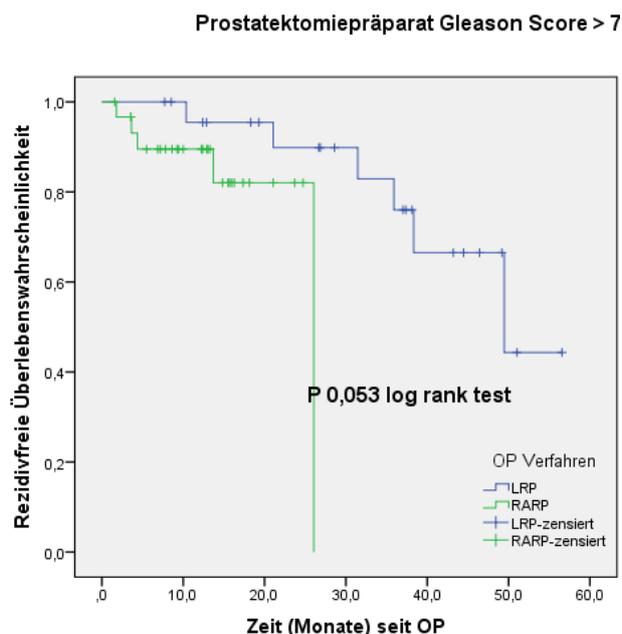


Abbildung 14: Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des Prostatektomiepräparates Gleason Score >7

5.5.6. Rezidivfreies Überleben stratifiziert anhand des Absetzungsrandes

Bei Patienten, die eine LRP erhielten, lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit mit einem Absetzungsrand R0 bei 54 Monaten (95% KI 51,7-56,4), bei einem Absetzungsrand R1 bei 53,8 Monaten (95% KI 50,9-56,6).

Bei Patienten, die eine RARP erhielten, lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit mit einem Absetzungsrand R0 bei 29,4 Monaten (95% KI 28,1-30,8), bei einem Absetzungsrand R1 bei 23,1 Monaten (95% KI 20,4-25,7) (siehe Abbildung 15; Abb. 16). Ein statistisch signifikanter Unterschied auf das rezidivfreie Überleben zeigte sich für den R1 Befund.

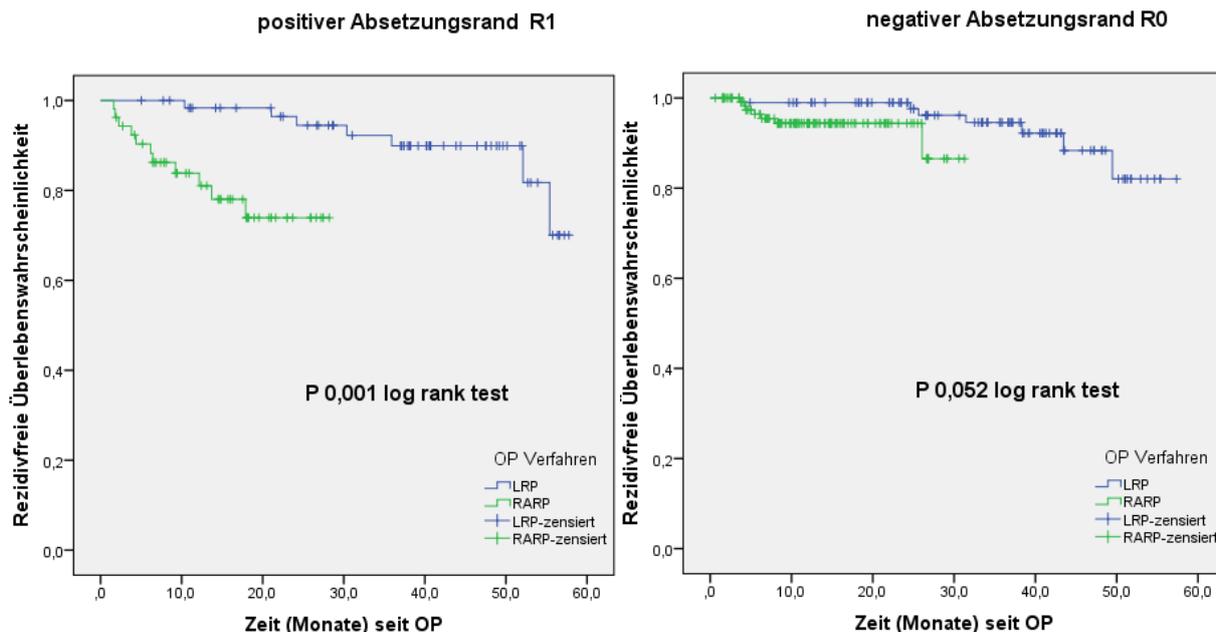


Abbildung 15 (links): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des R1 Status

Abbildung 16(rechts): Rezidivfreie Überlebensrate nach RPX in Abhängigkeit des R0 Status

5.5.7. Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie

Im nachbeobachteten Zeitraum, der bei den LRP-operierten Patienten 57,9 Monate betrug, sind 5 Patienten verstorben. Der Beobachtungszeitraum der RARP-operierten Patienten lag bei 30,6 Monaten, in dieser Zeit ist kein Patient verstorben. Es zeigte sich kein statistischer Unterschied.

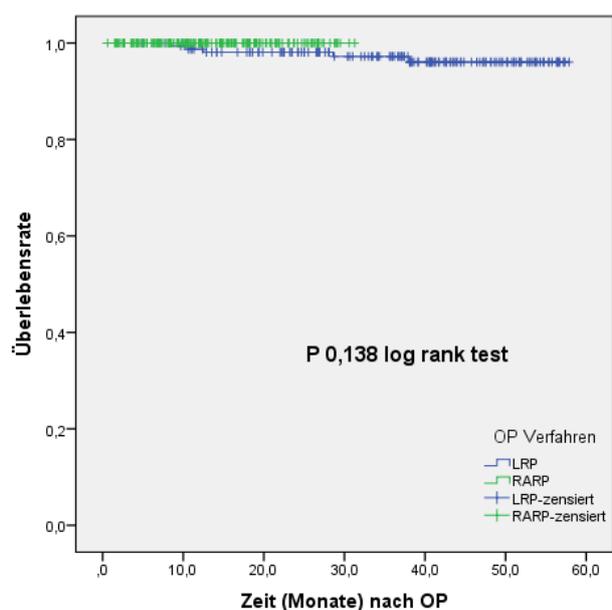


Abbildung 17: Überlebensrate nach RPX

5.5.8. Uni- und Multivariate Analysen präoperativer Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv

Bei der univariaten Analyse wurde das Risiko ein Rezidiv zu erleiden für verschiedene präoperative Faktoren einzeln berechnet. In der univariaten Analyse zeigten sich als maßgebliche Parameter zur Risikoerhöhung für ein biochemisches Rezidiv der Gleason Score >7 in der Biopsie, ein hohes D'Amico Risiko und der BMI. Für den Gleason Score >7 in der Biopsie, war das Risiko ein Rezidiv zu erleiden um den Faktor 5,75 größer als beim Gleason Score <7 (95 % KI: 2,47-13,39; p=0,0001). Bei einem hohen D'Amico Risiko zeigte sich eine Erhöhung des Faktors um 6,61 an einem Rezidiv zu leiden im Vergleich zum niedrigen D'Amico Risiko (95 % KI: 2,37-18,43; p=0,0003). Der BMI, als kontinuierlich Variable zeigte ein 1,12-fach höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden (95 % KI: 1,01-1,24; p=0,004). Für die multivariate Analyse der präoperativen Daten wurden zwei Modelle erstellt, im ersten Model wurden Alter, BMI, CCI, abdominelle Vor-OP, präoperativer PSA, Gleason Score der Biopsie und das klinische Tumorstadium integriert. Im zweiten Model wurden das Alter, der BMI und der D'Amico Risiko Score betrachtet. Im ersten Model zeigten sich der Gleason Score der Biopsie >7 und der PSA-Wert 10-20 als Faktor mit unabhängigem statistisch signifikantem Einfluss, ein Rezidiv zu erleiden. Im zweiten Model zeigte sich eine Hochrisiko-Konstellation nach D'Amico als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv.

Model 1:

Tabelle 49 (Model 1): Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse von präoperativen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv bei einem PSA $\geq 0,2$ ng/ml

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95 % CI	P Wert	HR	95 % CI	P Wert
Alter			0,40			
<50	1,0	Referenz	0,72	1,0	Referenz	0,497
50-70	8073,86		0,94	4181,35		0,925
>70	11933,34		0,94	9699,90		0,918
Alter	1,00	0,95-1,06	0,86	0,92		0,064
BMI			0,10			
<18,5	1,0	Referenz	0,10	1,0	Referenz	0,255
18,5-24,9	812,37		0,93	6390,22		0,916
25-29,9	2383,14		0,92	27461,94		0,902
30-34,9	1769,02		0,93	15348,67		0,908
35-39,9	9604,55		0,91	74670,22		0,893
BMI	1,12	1,01-1,24	0,04	1,08	0,74-1,37	0,944
CCI			0,28			
0	1,0	Referenz	0,26	1,0	Referenz	0,924
1	1,75	0,79-3,88	0,17	1,37	0,24-7,82	0,722
≥ 2	1,94	0,66-5,73	0,23	1,50	0,02-78,03	0,838
CCI	1,40	0,95-2,05	0,09	1,89	0,40-9,01	0,420
Abdominelle Vor-OP			0,12			
Nein	1,0	Referenz		1,0	Referenz	
Ja	1,75	0,86-3,54	0,12	2,07	0,92-4,67	0,77
PSA			0,13			
<10	1,0	Referenz	0,10	1,0	Referenz	0,087
10-20	1,87	0,85-4,12	0,12	3,21	1,14-9,06	0,027
>20	3,07	0,90-10,44	0,07	4,64	0,35-61,74	0,244
PSA-Wert präoperativ	1,03	0,99-1,06	0,08	0,99	0,91-1,07	0,816
freies PSA präoperativ	1,06	0,81-1,39	0,66			
PSA-Ratio	0,97	0,90-1,03	0,27			
Gleason Score Biopsie			0,0001			
<7	1,0	Referenz	0,00003	1,0	Referenz	0,0001
7	1,28	0,51-3,24	0,598	1,04	0,39-2,75	0,933
>7	5,75	2,47-13,39	0,0001	6,63	2,49-17,63	0,0001
Klinisches Tumorstadium			0,24			
\leq cT2a	1,0	Referenz	0,19	1,0	Referenz	0,347
cT2b	0,47	0,06-3,44	0,45	0,16	0,01-1,89	0,147
\geq cT2c	2,66	0,80-8,83	0,11	0,71	0,14-3,49	0,676

Model 2:

Tabelle 50: (Model 2): Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse von präoperativen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv bei einem PSA $\geq 0,2$ ng/ml

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95 % CI	P Wert	HR	95 % CI	P Wert
Alter			0,40			
<50	1,0	Referenz	0,72	1,0	Referenz	0,406
50-70	8073,86		0,94	3127,68		0,882
>70	11933,34		0,94	7331,98		0,870
Alter	1,00	0,95-1,06	0,86	0,96		0,304
BMI			0,10			
<18,5	1,0	Referenz	0,10	1,0	Referenz	0,636
18,5-24,9	812,37		0,93	4244,01		0,934
25-29,9	2383,14		0,92	10779,24		0,927
30-34,9	1769,02		0,93	8389,75		0,929
35-39,9	9604,55		0,91	23859,42		0,920
BMI	1,12	1,01-1,24	0,04	1,02	0,76-1,36	0,873
D'Amico Risk			0,0003			
low	1,0	Referenz	0,0003	1,0	Referenz	0,001
Intermediate	2,09	0,74-5,95	0,166	1,98	0,69-5,71	0,204
High	6,61	2,37-18,43	0,0003	6,41	2,22-18,52	0,001

5.5.9. Uni- und Multivariate Analysen operativer und postoperativer Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv

In der univariaten Analyse zeigte ein postoperativer Gleason Score >7 im Vergleich zu einem Gleason Score <7 eine Erhöhung des Risiko ein Rezidiv zu bekommen um den Faktor 4,71 (95 % KI: 1,49-14,83; $p=0,008$). Bei einem pathologischen Tumorstadium $pT3b$ und $>pT3b/N+$ war das Risiko in der univariaten Analyse ein Rezidiv zu erhalten um den Faktor 4,79 (95 % KI: 1,73-13,33; $p=0,003$) bzw. um den Faktor 6,27 (95 % KI: 2,06-19,09; $p=0,001$) größer als bei einem Stadium $\leq pT2$. Es stellte sich außerdem heraus, dass sich das Risiko bei einem durchgeführten Nerverhalt um den Faktor 0,25 (95 % KI: 0,12-0,50; $p=0,0001$) reduziert und somit als protektiv anzusehen ist.

Bei einem positiven Absetzungsrand stieg das Risiko um den Faktor 2,00 (95 % KI: 0,99-4,07; $p=0,054$), wobei sich hier ein knapp nicht signifikantes Ergebnis zeigte, ebenso beim Gewicht der Prostata, welches auch keinen signifikanten Einfluss auf ein auftretendes Rezidiv zeigte. Bei der Operationsmethode RARP war das Risiko, ein

Rezidiv zu erleiden, um den Faktor 5,30 (95 % KI: 2,03-13,86; $p=0,001$) größer im Vergleich zur LRP.

Alle signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse zeigten sich in der durchgeführten multivariaten Analyse als Faktoren mit unabhängigem statistisch signifikantem Einfluss, ein Rezidiv zu bekommen. Der postoperative Gleason Score >7 wies ein 3,65-fach größeres Risiko für ein BCR im Vergleich zum Gleason Score <7 auf. Das pathologische Tumorstadium $pT3b$ und $>pT3b/N+$ zeigten ein 3,34-fach und ein 3,83-fach größeres Risiko im Vergleich zum pathologischen Tumorstadium $\leq pT2$. Das Operationsverfahren RARP zeigte in der Auswertung ein 5,59-fach größeres Risiko ein biochemisches Rezidiv zu erleiden im Vergleich zur LRP.

Tabelle 51: Uni- und Multivariate Cox-Regressionsanalyse von operativen und postoperativen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv bei einem PSA $\geq 0,2$ ng/ml

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95 % CI	P Wert	HR	95 % CI	P Wert
Nerverhalt			0,0002			
Nein		Referenz				
Ja	0,25	0,12-0,50	0,0001			
Postoperativer Gleason			0,009			
<7		Referenz	0,005		Referenz	0,064
7	1,61	0,54-4,81	0,390	1,66	0,54-5,17	0,379
>7	4,71	1,49-14,83	0,008	3,65	1,06-12,56	0,040
Pathologisches Stadium			0,005			
$\leq pT2$		Referenz	0,001		Referenz	0,048
$pT3a$	1,33	0,56-3,16	0,513	1,27	0,53-3,08	0,593
$pT3b$	4,79	1,73-13,33	0,003	3,34	1,15-9,67	0,027
$>pT3b / N+$	6,27	2,06-19,09	0,001	3,83	1,18-12,42	0,025
Gewicht der Prostata	1,00	0,98-1,02	0,977			
Absetzungsrännder						
R0		Referenz			Referenz	
R1	2,00	0,99-4,07	0,054	1,52	0,68-3,38	0,306
Operationsmethode			0,0002			
LRP		Referenz			Referenz	
RARP	5,30	2,03-13,86	0,001	5,59	2,09-14,97	0,001

5.6. Funktionelles Outcome

Für den Abschnitt „funktionelles Outcome“ wurden für die statistische Auswertung nur die Patienten gewertet, bei denen die Nachsorgedaten vorlagen. Alle Patienten, für die keine Daten vorhanden waren, wurden aus der Gesamtzahl heraus gerechnet, um aufgrund eines hohen Anteils an fehlenden Daten, Fehler bei der statistischen Auswertung zu vermeiden.

5.6.1. Potenz präoperativ

Die Patienten erhielten vor ihrer Operation den IIEF-5 Fragebogen (siehe Kapitel 4.2.1.), zur Einschätzung der Potenz oder einer bereits präoperativen bestehenden erektilen Dysfunktion. Für 48,6% (LRP) und 53,0% (RARP) zeigte sich nach Auswertung der ausgefüllten Fragebögen eine bereits präoperativ bestehende erektile Dysfunktion (siehe Tabelle 52). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der LRP- und RARP-Gruppe. Betrachtet man Mittelwert und Median der erreichten Punktzahl bei den Fragebögen, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 53).

Tabelle 52: IIEF-5 Test der präoperativen erektilen Funktion

	LRP N=148	RARP N=215	Gesamt	P Wert
Keine ED IIEF 21-25 (%)	76 (51,4)	101 (47,0)	177 (48,8)	
ED IIEF <21 (%)	72 (48,6)	114 (53,0)	186 (51,2)	
N (%) Fehlend	22 (12,9)	12 (5,3)	34 (8,6)	0,455

Tabelle 53: IIEF-5 Test präoperativ (Mittelwert und Median)

	LRP N=148	RARP N=215	P Wert
Mittelwert (SEM)	17,99 (7,37)	17,96 (6,75)	0,963
Median (IQR)	21 (14,0-23,0)	20 (15,0-23,0)	0,594
N (%) Fehlend	22 (12,9)	12 (5,3)	

5.6.2. Potenz postoperativ

Auch postoperativ erhielten die Patienten zur Einschätzung der Potenz den IIEF-5 Fragebogen (siehe Kapitel 4.2.1.). Die Fragebögen wurden zum Zeitpunkt 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate zum Ausfüllen an die Patienten versendet. Für die Statistik wurde der beste erreichte Score (Best Score) verwendet. Tabelle 54 zeigt das Ergebnis der postoperativ ausgefüllten IIEF-5 Fragebögen. Für 91,4% (LRP) und 87,2% (RARP) ergab sich daraus eine postoperative erektile Dysfunktion, es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen LRP und RARP. Von den LRP Patienten die präoperativ ein Testergebnis von 21-25 Punkten erreichten und somit als Potent galten, waren postoperativ 13,8% (n=9) mit einem Testergebnis von 21-25 Punkte ohne eine erektile Dysfunktion und 86,2% (n=56) hatten eine Punktzahl von <21 und somit eine erektile Dysfunktion. Von den RARP Patienten, die präoperativ ein Testergebnis von 21-25 Punkten erreichten und somit als Potent galten, waren postoperativ 25,3% (n=20) mit einem Testergebnis von 21-25 Punkten ohne eine erektile Dysfunktion und 74,7% (n=59) hatten eine Punktzahl von <21 und hatten somit eine erektile Dysfunktion.

In der Gruppe der präoperativ potenten Patienten gab es bei 14,5% (n=11) der LRP- und 21,8% (n=22) der RARP-Patienten keine Angaben zum postoperativen IIEF-5 Fragebogen. Diese Fälle wurden bei der statistischen Auswertung nicht in die Auswertung mit einbezogen. Es gab in der Gruppe der präoperativ potenten Patienten keinen signifikanten Unterschied beim postoperativen Testergebnis des IIEF-5 Tests zwischen LRP und RARP ($p=0,099$).

Betrachtet man die postoperative Potenz nur bei den Patienten die präoperativ potent waren und eine nerverhaltende Operation hatten, zeigt sich die Verteilung in Tabelle 55. Von insgesamt 76 (LRP) und 101 (RARP) präoperativ potenten Patienten lagen jeweils nur zu 65 (LRP) und 79 (RARP) Patienten verwertbare Daten vor. Für 14,5% (n=11) der LRP- und 21,8% (n=22) der RARP-Patienten, die präoperativ potent waren, lag keine Information zur postoperativen Potenz vor. Von den 65 potenten LRP Patienten erhielten 58 Patienten eine nerverhaltende Operation. Von diesen 58 Patienten waren postoperativ 9 (15,5%) Patienten potent. Von den 58 Patienten mit Nerverhalt, bekamen 5 nur einen einseitigen Nerverhalt, bei dem kein Patient postoperativ ein potentes

Ergebnis erreichte. 52 Patienten hatten einen beidseitigen Nerverhalt, wovon 9 (17,3%) Patienten postoperativ potent waren.

Von den 79 präoperativ potenten RARP Patienten erhielten 68 Patienten eine nerverhaltende Operation. Von diesen 68 Patienten waren postoperativ 19 (27,9%) Patienten potent, wobei von allen 79 präoperativ potenten Patienten insgesamt 20 nach der Operation immer noch potent waren, dabei hatte allerdings 1 Patient keine nerverhaltende Operation erhalten und war trotzdem postoperativ weiterhin potent. Von den 68 nerverhaltend operierten Patienten erhielten 10 Patienten einen einseitigen Nerverhalt, wonach 2 (20%) potent waren und 58% erhielten einen beidseitigen Nerverhalt, wonach 17 (29,3%) potent waren. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden stellte sich bei der Untersuchung dieses Kollektivs nicht heraus. ($p=0,132$)

In Tabelle 56 sind Mittelwert und Median der Testergebnisse dargestellt. Im Durchschnitt wurde eine Punktzahl von 5,73 erreicht (LRP) gegenüber 8,84. Der Median lag bei 2 (LRP) und 5 (RARP). Im Mittelwert und Median gab es einen signifikanten Unterschied beim postoperativen IIEF-5 Score zwischen LRP und RARP, mit einer etwas höheren Punktzahl bei den RARP-Patienten.

Tabelle 54: IIEF-5 Test postoperative Erektile Dysfunktion

	LRP N=140	RARP N=172	Gesamt	P Wert
Nein - IIEF 21-25 (%)	12 (8,6)	22 (12,8)	34 (10,9)	
Ja - IIEF <21 (%)	128 (91,4)	150 (87,2)	278 (89,1)	
N (%) Fehlend	30 (17,6)	55 (24,2)	85 (21,4)	0,275

Tabelle 55: IIEF-5 Test postoperative Erektile Dysfunktion bei nerverhaltend operierten, präoperativ potenten Patienten

	LRP N=58	RARP N=68	Gesamt	P Wert
Nein - IIEF 21-25 (%)	9 (15,5)	19 (27,9)	28 (22,2)	
Ja - IIEF <21 (%)	49 (84,5)	49 (72,1)	98 (77,8)	
N (%) Fehlend	11 (14,5)	22 (21,8)	33 (19,4)	0,132

Tabelle 56: IIEF-5 Test postoperativ (Mittelwert und Median)

	LRP N=140	RARP N=172	P Wert
Mittelwert (SEM)	5,73 (7,13)	8,84 (8,25)	0,0004
Median (IQR)	2 (1,0-7,7)	5 (1,0-16,7)	<0,0001
N (%) Fehlend	30 (17,6)	55 (24,2)	

Verwendete Hilfsmittel zur Erlangung der Erektion:

Tabelle 57 zeigt die Verteilung der genutzten Hilfsmittel insgesamt an, Tabelle 58 die Verteilung der genutzten Hilfsmittel bei Patienten mit einer ED und Tabelle 59 die Verteilung der genutzten Hilfsmittel bei Patienten ohne eine ED.

Zwischen den Patientengruppen gab es einen signifikanten Unterschied bei der Verwendung von Hilfsmitteln bei Patienten ohne eine ED, wobei der Anteil an Patienten die im IIEF-5 Fragebogen als Potent eingestuft wurden und keine Hilfsmittel verwendeten bei der RARP Gruppe höher war.

Bei der Verwendung von Hilfsmitteln insgesamt und in der Gruppe der Patienten mit ED gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten der beiden Operationsmethoden.

Tabelle 57: Verwendete Hilfsmittel zur Erlangung und/oder Erhaltung einer Erektion

	LRP N=130	RARP N=161	Gesamt	P Wert
Keine Hilfsmittel	90 (69,2)	103 (64,0)	193 (66,3)	
PDE-5-Hemmer	23 (17,7)	45 (28,0)	68 (23,4)	
Vakuumpumpe	13 (10,0)	8 (5,0)	21 (7,2)	
SKAT	4 (3,1)	4 (2,5)	8 (2,7)	
Andere Therapie	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,3)	
N (%) Fehlend	40 (23,5)	66 (29,1)	106 (26,7)	0,109

Tabelle 58: Verwendete Hilfsmittel bei Patienten mit ED (IIEF-5 Test <21 Punkte)

	LRP N=118	RARP N=137	Gesamt	P Wert
Keine Hilfsmittel	87 (73,7)	90 (65,7)	177 (69,4)	
PDE-5-Hemmer	19 (16,1)	35 (25,5)	54 (21,2)	
Vakuumpumpe	9 (7,6)	8 (5,8)	17 (6,7)	
SKAT	3 (2,5)	3 (2,2)	6 (2,4)	
Andere Therapie	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,4)	
N (%) Fehlend	10 (7,8)	13 (8,7)	23 (8,3)	0,305

Tabelle 59: Verwendete Hilfsmittel bei Patienten ohne ED (IIEF-5 Test 21-25 Punkte)

	LRP N=11	RARP N=19	Gesamt	P Wert
Keine Hilfsmittel (%)	3 (27,3)	10 (52,6)	13 (43,3)	
PDE-5-Hemmer (%)	3 (27,3)	8 (42,1)	11 (36,7)	
Vakuumpumpe (%)	4 (36,4)	0 (0)	4 (13,3)	
SKAT (%)	1 (9,1)	1 (5,3)	2 (6,7)	
Andere Therapie (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
N (%) Fehlend	1 (8,3)	3 (13,6)	4 (11,8)	0,027

5.6.3. Kontinenz

In der Nachsorge wurden die Patienten über Ihren Verbrauch von Vorlagen in 24 Stunden befragt. Patienten, die keine oder ein sogenanntes „safety Pad“ gebraucht hatten, galten hier per Definition als kontinent. Patienten, die mehr als eine Vorlage in 24 Stunden benötigten, galten als inkontinent. Im postoperativen Fragebogen haben 9 Patienten aus der LRP und 1 Patient aus der RARP Gruppe eine Inkontinenz angegeben, jedoch keine genauen Angaben über die Anzahl von verbrauchten Vorlagen in 24 Stunden gemacht. Die Angabe von einer oder keiner Vorlage in 24 Stunden wurde von 56,3% (n=81) der LRP- und 78,5% (n=135) der RARP-Patienten gemacht, womit diese in der Nachsorge als kontinent zählten (siehe Tabelle 60). Tabelle 61 zeigt den Verbrauch an Vorlagen in 24 Stunden. Hierbei zeigte sich

zwischen LRP und RARP ein signifikanter Unterschied mit einem besseren Ergebnis für die RARP-Patienten ($p=0,0004$).

Tabelle 60: Kontinent in der Nachsorge (0-1 Vorlage=Kontinent; >1 Vorlage=nicht Kontinent)

	LRP N=144	RARP N=172	Gesamt	P Wert
Nein (%)	63 (43,8)	37 (21,5)	100 (31,6)	
Ja (%)	81 (56,3)	135 (78,5)	216 (68,4)	
N (%) Fehlend	26 (15,3)	55 (24,2)	81 (20,4)	0,00003

Tabelle 61: Vorlagen in 24h

	LRP N=135	RARP N=171	Gesamt	P Wert
0-1 (%)	81 (60,0)	135 (78,9)	216 (70,6)	
2 (%)	18 (13,3)	18 (10,5)	36 (11,8)	
>2 (%)	36 (26,7)	18 (10,5)	54 (17,6)	
N (%) Fehlend	35 (20,6)	56 (24,7)	91 (22,9)	0,0004

5.6.4. Postoperative Fragebögen zur Lebensqualität

Postoperativ erhielten die Patienten den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität nach der Operation. Tabelle 62 und 63 zeigen den Mittelwert und Median der angegebenen Punktzahl auf die Fragen 29 und 30 des Fragebogens, durch die der Gesundheitszustand bzw. die Lebensqualität der letzten Wochen auf einer Skala von 1-7 bewertet wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Mittelwert und Median zwischen den Patienten der beiden Operationsmethoden.

Tabelle 62: Angaben postoperativ zum Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 Frage 29 (Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen auf einer Skala von 1-7 [1= sehr schlecht; 7= ausgezeichnet])

	LRP N=117	RARP N=180	P Wert
Mittelwert (SEM)	5,26 (1,30)	5,34 (1,23)	0,626
Median (IQR)	5 (4,0-6,0)	6 (5,0-6,0)	0,679
N (%) Fehlend	53 (31,2)	47 (20,7)	

Tabelle 63: Angaben postoperativ zum Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 Frage 30 (Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen auf einer Skala von 1-7 [1= sehr schlecht; 7= ausgezeichnet])

	LRP N=117	RARP N=180	P Wert
Mittelwert (SEM)	5,09 (1,32)	5,26 (1,33)	0,307
Median (IQR)	5,00 (4,0-6,0)	5,00 (5,0-6,0)	0,249
N (%) Fehlend	53 (31,2)	47 (20,7)	

5.7. Ergebnisse mit zunehmender Zahl an Operationen

Im folgenden Abschnitt wurden, zur Beurteilung der Operationszeit in Abhängigkeit der mit der wachsenden Eingriffszahl gewonnenen Erfahrung und Verbesserung, die Operationen in zeitlicher Reihenfolge mit Hilfe des Operationsdatums in Quartile zusammengefasst und vier Blöcke gebildet mit einer Anzahl von 43 Operationen pro Block bei der LRP und 57 Operationen pro Block bei der RARP. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte zusätzlich die Einteilung in gleich große Gruppen, wobei dafür die letzten 57 RARP Fälle zensiert wurden.

5.7.1. Operationsdauer

Abbildung 18 zeigt die mediane Operationsdauer der LRP und RARP aufgeteilt in Quartile mit 43 Operationen pro Block bei der LRP und 57 Operationen pro Block bei der RARP. Es zeigte sich für den ersten Block eine OP-Dauer im Median von 270 Minuten für die LRP und 297 Minuten für die RARP. Im letzten Block lag die OP-Dauer

im Median bei 225 Minuten bei der LRP und 170 Minuten bei der RARP. Beim Vergleich von gleich großen Gruppen und der Zensur der letzten 57 RARP Operationen ergibt sich für den ersten Block ein Median von 321 Minuten gegenüber 270 Minuten bei der LRP und im letzten Block lag die OP-Dauer im Median bei 187,5 Minuten bei der RARP im Vergleich zu 225 Minuten bei der LRP (Abbildung 19). Zur weiteren Beurteilung der Lernkurve wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Der da Vinci®-Operator (N=227) konnte seine Operationszeit in Bezug auf die durchgeführte Operationsanzahl signifikant ($p=0,0001$) verkürzen, mit einer Reduzierung im Durchschnitt pro Operation um den Faktor 0,866 (siehe Abbildung 20). Betrachtet man bei der Regressionsanalyse eine Fallzahl von 170 Fällen bei der RARP und Zensur der letzten 57 Fälle um eine bessere Vergleichbarkeit gegenüber der LRP zu erzielen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,0001$) mit einer noch steileren Lernkurve, mit einer Reduzierung der Operationszeit im Durchschnitt pro Operation um den Faktor 1,018.

Auch der LRP-Operator konnte seine Operationszeit im Verlauf signifikant ($p=0,0003$) verkürzen und erreichte im Durchschnitt pro Operation eine Verkürzung der Operationszeit um den Faktor 0,296 (siehe Abbildung 21), die Steigerung zeigt sich jedoch nicht so deutlich wie bei dem da Vinci®-Operator.

Beide Operateure konnte im Laufe des Erfassungszeitraumes ihre Operationszeit deutlich verkürzen, wobei der da Vinci®-Operator eine steilere Lernkurve zeigte. Der da Vinci®-Operator konnte seine Operationszeit im Median im Verlauf der ersten zu den letzten 10 Operationen um 59,68% senken, der LRP-Operator um 3,6% (siehe Tabelle 64).

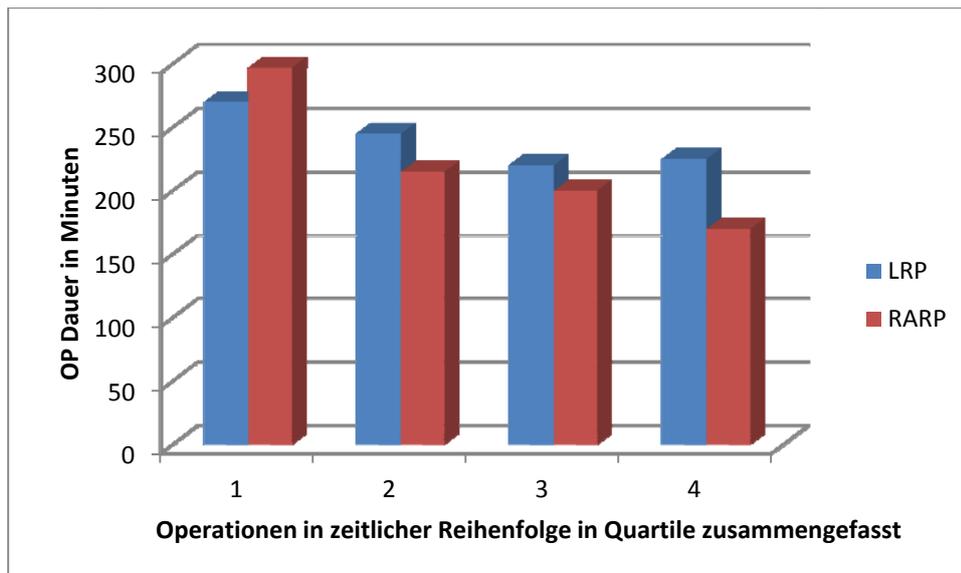


Abbildung 18: Mediane Operationsdauer der LRP und RARP aufgeteilt in 4 Quartile mit 43 Operationen pro Block bei der LRP und 57 Operationen pro Block bei der RARP

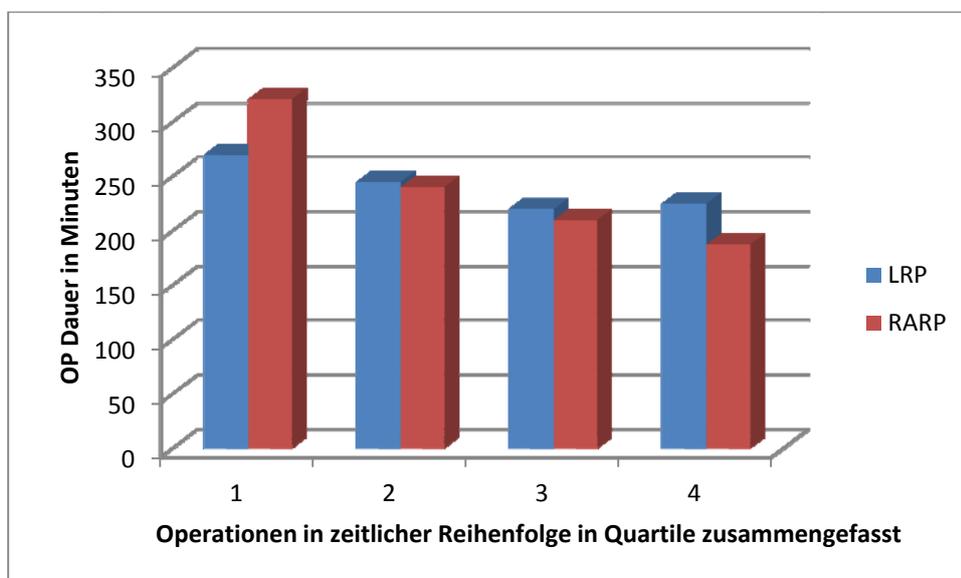


Abbildung 19: Mediane Operationsdauer der LRP und RARP aufgeteilt in 4 Quartile mit gleich großen Gruppen: 43 Operationen pro Block bei der LRP und 43 Operationen pro Block bei der RARP und Zensur der letzten 57 RARP Fälle

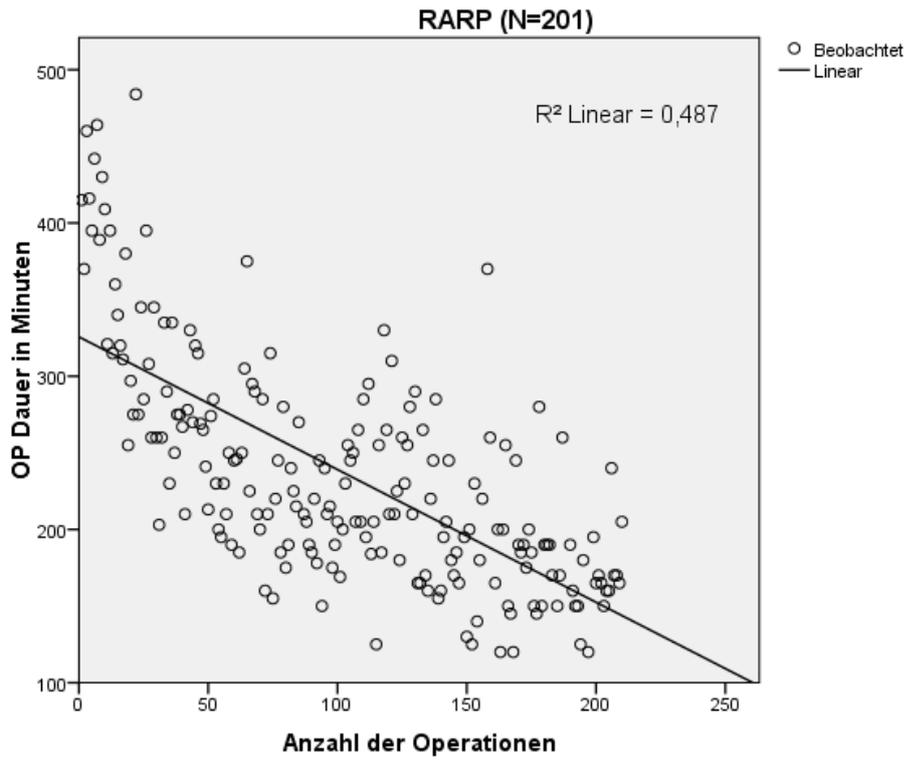


Abbildung 20: Lernkurve des da Vinci®-Operators

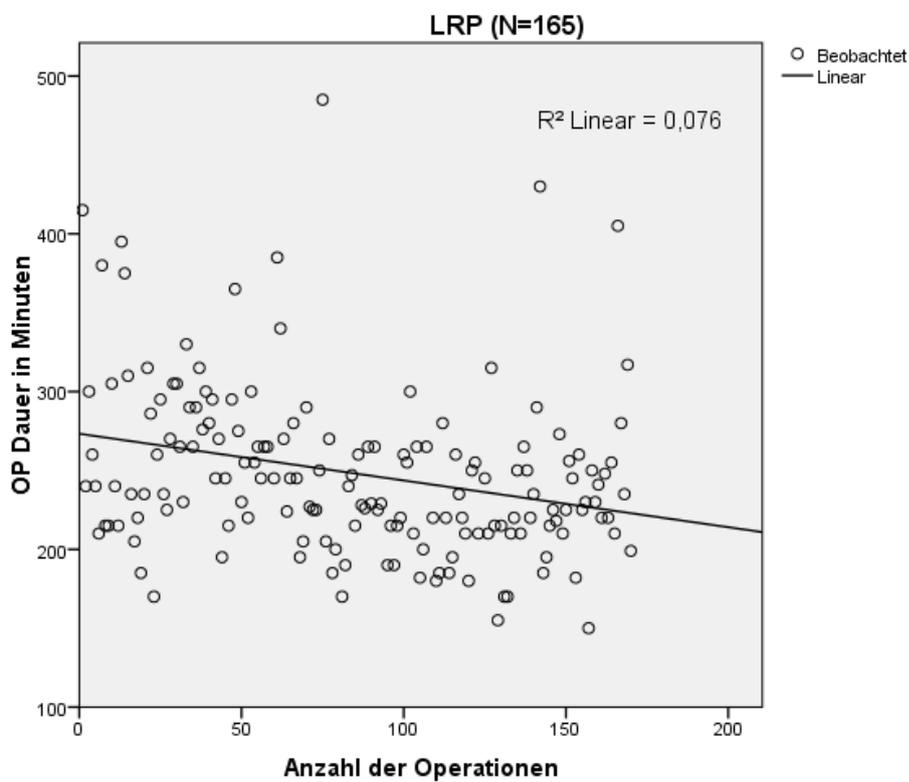


Abbildung 21: Lernkurve des LRP-Operators

Tabelle 64: Veränderung der medianen Operationszeit in Minuten bezogen auf die ersten und letzten 10 Operationen und deren prozentuale Verbesserung

	<i>LRP (N=170)</i>	<i>RARP (N=227)</i>	<i>RARP (N=170)</i>
<i>Median der ersten 10 Operationen in Minuten (Spannweite)</i>	250 (210-415)	415,50 (370-464)	415,50 (370-464)
<i>Median der letzten 10 Operationen in Minuten (Spannweite)</i>	241,50 (199-405)	167,50 (150-240)	177,50 (120-255)
<i>Verbesserung der Operationszeit</i>	3,4%	59,68%	57,28%

5.7.2. Schnittränder

Abbildung 22 zeigt den Anteil der R1 Befunde pro Quartil in % mit jeweils 43 Operationen pro Block bei der LRP und bei der RARP, wobei die letzten 57 RARP Fälle zensiert wurden. Es zeigte sich graphisch bei beiden OP-Methoden ein Abfall der R1 Rate, wobei bei der LRP eine steilere Lernkurve zu erkennen ist. Zu beachten ist jedoch das der LRP-Operateur am Anfang mit einer deutlich schlechteren Quote an R1 Befunden startete und sich am Ende auf einem ähnlichen, leicht schlechteren Niveau wie der RARP-Operateur befindet. Diese Aussage wird auch widergespiegelt bei der Betrachtung der R1 Rate der ersten und letzten 10 Operationen, wobei der LRP-Operateur eine Verringerung an R1 Befunden um 66,67% erzielen konnte im Verhältnis vom Anfang zum Ende, der RARP-Operateur erzielte sowohl bei Zensur der letzten 57 Fälle als auch bei Einschluss aller 227 Fälle im Verlauf eine Verringerung der R1 Rate um 33,33% (siehe Tabelle 65). Die deutlich bessere R1 Quote bei der RARP zu Beginn der Lernkurve zeigte sich auch bei der Betrachtung der pT2R1 Rate in den vier Quartilen, es zeigten sich Raten von 40,7%, 25,9%, 25% und 13,8% (LRP) und 21,4%, 10,3%, 15,8% und 23,3% (RARP N=227) bzw. 17,2% (RARP N=170).

Bei einer durchgeführten Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang für die LRP mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,198$ mit einem $p=0,01$ bei einem Signifikanzniveau von $0,01$, es zeigte sich hierbei ein signifikanter Zusammenhang, dass mit zunehmender Anzahl an Operationen die Rate an R1 Befunden sinkt. Für die RARP konnte kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die zunehmende Anzahl an Operationen und die R1 Rate festgestellt werden, dennoch zeigte sich auch hier mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,040$ ein Trend zur Richtung, dass mit zunehmender Anzahl an Operationen die Anzahl an positiven Schnitträndern abnimmt.

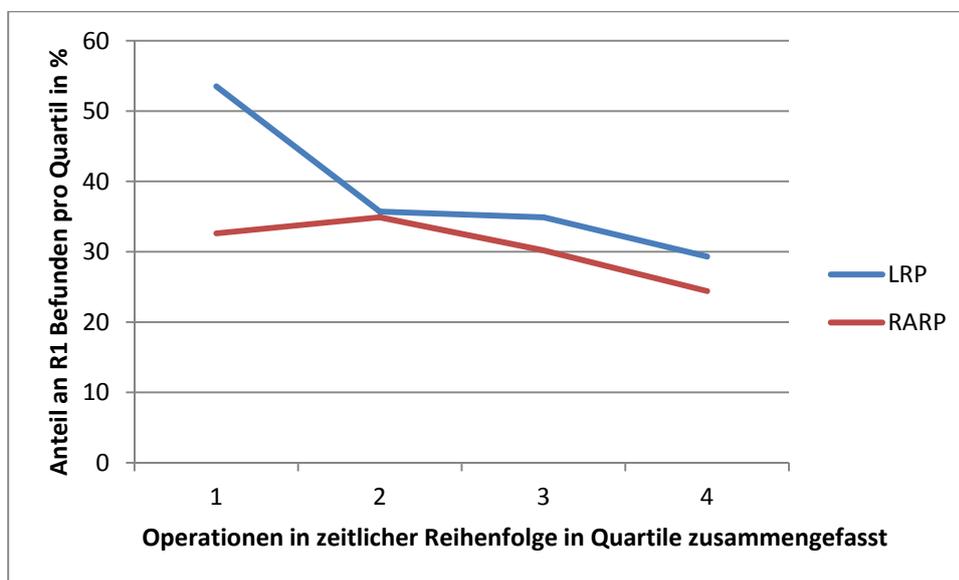


Abbildung 22: Anteil der R1 Befunde pro Quartil in % mit jeweils 43 Operationen pro Block und Zensur der letzten 57 RARP Fälle

Tabelle 65: Prozentualer Anteil der R1 Befunde bei den ersten und letzten 10 Operationen

	LRP (N=170)	RARP (N=227)	RARP (N=170)
Anteil an R1 der ersten 10 Operationen	9 (90%)	3 (30%)	3 (30%)
Anteil an R1 der letzten 10 Operationen	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)
Verbesserung der R1 Rate	66,67%	33,33%	33,33%

5.7.3. Postoperative Komplikationsraten

Abbildung 23 zeigt die Komplikationsrate nach Clavien in % mit jeweils 43 Operationen pro Block bei LRP und RARP (N=170) bzw. 57 Operationen bei der RARP (N=227). Für die LRP und RARP (N=170) zeigten sich im ersten Quartil Komplikationsraten von 32,6% und 23,2%, im letzten Quartil von 34,1% und 24,4%. Ein Zusammenhang, dass mit steigender Operationserfahrung die Komplikationsrate abnimmt stellte sich nicht dar. Bei der Betrachtung der gesamten RARP Fälle (N=227) zeigte sich jedoch im ersten Quartil eine Komplikationsrate von 22,8% und im letzten eine Rate von 14,3%, hier zeichnet sich eine Tendenz einer geringeren Komplikationsrate bei steigender Operationserfahrung ab. In der Korrelationsanalyse für die RARP (N=227) zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho mit $-0,055$ ein Zusammenhang, dass mit steigender Anzahl an Operationen weniger Komplikationen auftraten, dieser war jedoch mit einem $p=0,408$ bei einem Signifikanzniveau von $0,01$ nicht signifikant. Für die LRP konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden.

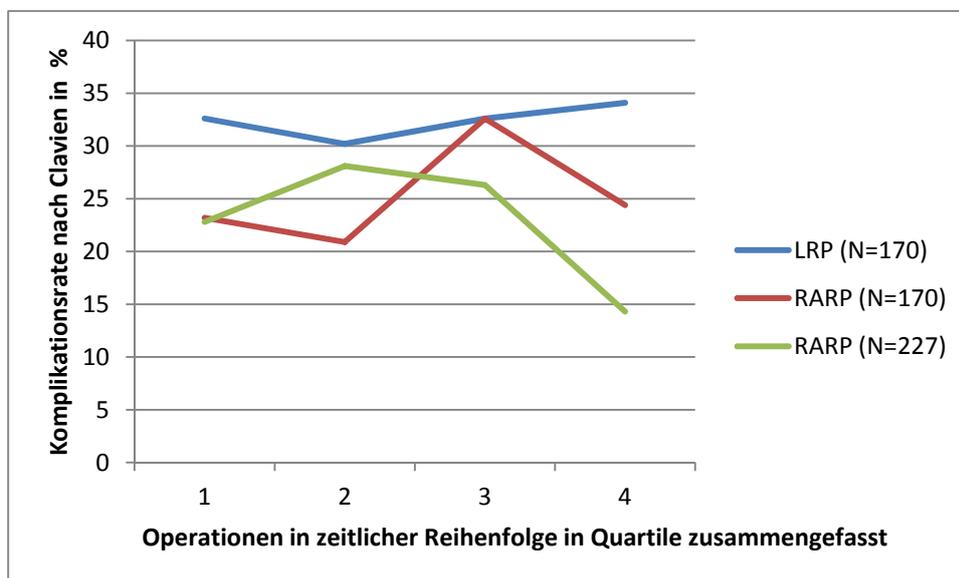


Abbildung 23: Komplikationsrate nach Clavien in % mit jeweils 43 Operationen pro Block bei LRP und RARP (N=170) bzw. 57 Operationen bei RARP (N=227)

5.7.4. Postoperative Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Abbildung 24 zeigt die Mediane der postoperativen Aufenthaltsdauer in Tagen mit jeweils 43 Operationen pro Block bei LRP und RARP (N=170) bzw. 57 Operationen bei der RARP (N=227). Bei der postoperativen Verweildauer zeigte sich bei der LRP im ersten Quartil eine mediane Verweildauer von 4 Tagen, im zweiten und dritten Quartil von 6 und 5 Tagen und im letzten Quartil lag die Aufenthaltsdauer bei 4 Tagen. Bei der RARP (N=227) lag die mediane postoperative Verweildauer in den ersten beiden Quartilen bei 5 Tagen, in den letzten beiden Quartilen bei 4 Tagen. Betrachtet man im Vergleich zur LRP die RARP mit 170 Fällen und zensiert die letzten 57 Fälle, liegt die mediane Aufenthaltsdauer der ersten drei Quartile bei 5 Tagen und im letzten bei 4 Tagen. In einer durchgeführten Korrelationsanalyse für die RARP (N=227) zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho $-0,357$ ein Zusammenhang, dass mit steigender Anzahl an Operationen die Patienten eine signifikant kürzere postoperative Krankenhausverweildauer hatten bei einem $p=0,0001$ bei einem Signifikanzniveau von $0,01$. Bei 170 Fällen und Zensur der letzten 57 RARP Fälle und somit gleich großer Fallzahl wie bei der LRP, bleibt die Korrelationsanalyse weiterhin statistisch signifikant mit einer kürzeren Verweildauer bei zunehmender Anzahl an durchgeführten Operationen. Für die LRP konnte ebenfalls eine kürzere Verweildauer mit steigender Operationszahl festgestellt werden, mit einem Korrelationskoeffizienten $-0,078$ der jedoch statistisch nicht signifikant war $p=0,310$.

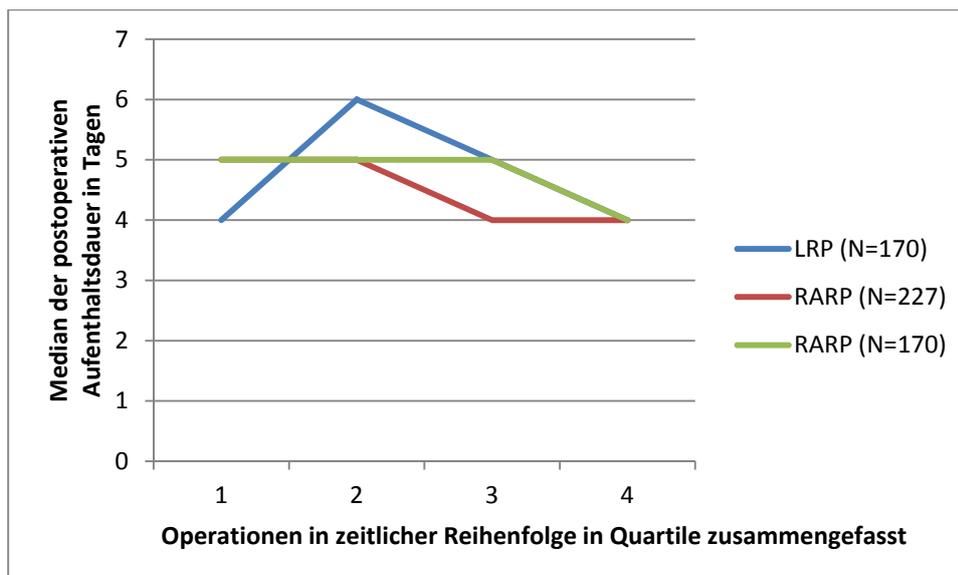


Abbildung 24: Median der postoperativen Aufenthaltsdauer in Tagen aufgeteilt in 4 Quartile mit jeweils 43 Operationen pro Block bei LRP und RARP (N=170) bzw. 57 Operationen bei RARP (N=227)

6. Diskussion

Die radikale Prostatektomie ist neben der Bestrahlung die Therapie der Wahl beim lokalisierten PCA. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit die Prostatektomie offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert durchzuführen. An der Charité selbst hat die RARP, im Bereich der Operation des Prostatakarzinoms, die herkömmliche LRP weitgehend abgelöst. Durch die Weiterentwicklung der Laparoskopie in die Richtung der roboter-assistierten Operationssysteme erhofft man sich, die Vorteile der minimal invasiven Technik mit den modernsten Möglichkeiten zu kombinieren, Schwierigkeiten der Laparoskopie durch intuitive Handhabung zu vereinfachen und so noch bessere Operationsergebnisse erzielen zu können. Die Frage, ob der technische Vorteil des da Vinci®-Systems tatsächlich einen Patientennutzen hervorbringt ist jedoch noch offen, und besonders die Lernkurven der LRP und RARP sind oft Thema von Diskussionen bei denen meist, aufgrund der technischen Annehmlichkeiten, ein Vorteil für die RARP vermutet wird. Ergebnisse und direkte Vergleiche der Anfangsphasen in den jeweiligen Methoden sind wenig untersucht.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit, ist die Untersuchung der Auswirkung der Lernkurve von LRP und RARP zweier in den jeweiligen Methoden unerfahrenen Operateure. Es werden die relevanten Publikationen der Datenbank PubMed zur Diskussion herangezogen und mit den Ergebnissen dieser Untersuchung verglichen, um eine Aussage zur Auswirkung der Lernkurven auf die Komplikationsrate, sowie das funktionelle und chirurgische Outcome zu geben. Zusätzlich werden verschiedene Faktoren und deren Einfluss auf das rezidivfreie Überleben untersucht.

6.1. Präoperative Daten

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei der LRP und RARP im Median bei 64 Jahren und im Mittelwert bei 62,6 Jahren (LRP) und 63,7 Jahren (RARP). Es gab hinsichtlich des Medianes und Mittelwertes keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Die Daten sind vergleichbar mit dem Alter der Patienten der herangezogenen Literatur. Die angegebenen

Durchschnittswerte für die Patienten mit LRP lagen bei 62,9 Jahren, mit einem Minimum von 57,6 Jahren und einem Maximum von 64 Jahren bzw. für Patienten mit einer RARP bei einem durchschnittlichen Alter von 60,6 Jahren mit einem Minimum von 59,6 und einem Maximum von 63,5 Jahren.⁹¹ Das Alter der Patienten hatte in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv. Auch in der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse die aufzeigen, dass das Alter keinen Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv darstellt und somit jüngere Patienten keine niedrigeren oder höheren Tumorrezidivraten aufwiesen als ältere Patienten.⁹²⁻⁹⁴ Es finden sich jedoch auch Aussagen, bei denen sich ein hohes Alter als Prädiktor für ein frühes biochemisches Tumorrezidiv darstellte.⁹⁵⁻⁹⁷ Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Studien resultieren möglicherweise aus verschiedenen Studiendesigns, mit abweichenden Altersgrenzen in den untersuchten Gruppen.^{94,95}

Die RARP Patienten hatten einen durchschnittlichen BMI von 26,9 die LRP Patienten von 27,1. Der Median lag bei 26,5 (RARP) und bei 26,9 (LRP). Die BMI Werte sind mit den Angaben der herangezogenen Literatur mit einem BMI bei der LRP von 27,0 und bei der RARP mit 26,7 vergleichbar.⁶² Im Mittelwert und Median gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Einen BMI von 25-29,9 wiesen 53,7% der Patienten auf und lagen damit zum Zeitpunkt der Operation im Bereich des Übergewichts. Es zeigte sich in dieser Untersuchung in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des BMI auf ein BCR (HR= 1,13; p= 0,04), jedoch kein signifikantes Ergebnis in der multivariaten Analyse. In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse. So stellte sich in einer Studie von Bassett et al. der BMI als ein unabhängiger Prädiktor heraus.⁹⁸ Und auch in einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich ein hoher BMI ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für ein BCR. Als mögliche Ursachen gibt es verschiedene Ansätze, unter anderem z.B. eine verzögerte Diagnosestellung und damit ein fortgeschrittenes Tumorstadium bei der Diagnose eines PCA, da sich durch die Adipositas möglicherweise eine niedrigere Genauigkeit der digital rektalen Untersuchung ergibt. Außerdem haben Studien gezeigt, dass adipöse Männer trotz eines PCA relativ niedrige PSA-Werte aufweisen, die sich scheinbar durch einen Verdünnungseffekt auf Grund eines größeren Blutvolumens ergeben.^{99,100} Dadurch ist das Screening und eine mögliche Diagnose in einem frühen Stadium erschwert. Zusammenfassend scheint ein hoher BMI mit schlechteren biochemischen Rezidivraten einher zu gehen. Im Bezug auf die Wahl einer geeigneten Operationsmethode bei Patienten mit einem hohen BMI zeigte sich in einer aktuellen

Untersuchung von Sundi et al., dass sowohl die LRP als auch die RARP Verfahren sind bei denen die Patienten auch im Bereich höherer BMI Werte von 35-40 und >40 onkologisch und perioperativ vergleichbar gute Ergebnisse erwarten können wie normalgewichtige Männer, allerdings scheint die Möglichkeit eines exzellenten Nerverhaltens mit steigender Adipositas zu sinken.¹⁰¹

Zum Zeitpunkt der Operation waren 45,9% der LRP und 44% der RARP Patienten bereits abdominell voroperiert, es zeigte sich hier zwischen den Patienten kein signifikanter Unterschied und auch bei der univariaten Analyse ergab sich in dieser Untersuchung der Faktor „abdominelle Voroperation“ nicht als signifikanter Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv.

Relevante Nebenerkrankungen wurden präoperativ anhand eines angepassten Charlson Comorbidity Index (CCI) erfasst und eingeteilt. Diese Einteilung bietet zum einen die Möglichkeit, die Operabilität insgesamt abzuschätzen, zum anderen eine Einschätzung der sich aus den Komorbiditäten möglicherweise ergebenden Komplikationen. In der Untersuchung hatten 77,2% der RARP- und 67,6% der LRP-operierten einen CCI von 0. Bei 21,8% (LRP) und 15,1% (RARP) zeigte sich ein CCI von 1 und 7,8% (RARP) bzw. 10,6% (LRP) hatten einen CCI von 2 oder höher. Insgesamt zeigte sich bei dieser Einteilung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Bei der Betrachtung der Mediane der beiden Operationsmethoden ergab sich jedoch im Interquartilbereich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,039$), wobei die RARP Patienten einen geringeren CCI hatten als die LRP Patienten und somit weniger Komorbiditäten aufwiesen. Erwähnenswert ist auch, dass wahrscheinlich eine präoperative Patientenselektion seitens der Operateure durchgeführt wurde, da nur ein vergleichsweise kleiner Anteil der Patienten einen CCI von 2 oder höher aufwies. In dieser Untersuchung zeigte sich der Faktor CCI nicht als signifikanter Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv. In der Literatur beziehen sich die meisten Untersuchungen der prognostischen Bedeutung des CCI auf die Gesamtmortalität und die tumorspezifische Mortalität, bei der sich der CCI als unabhängiger Prädiktor darstellt.^{102,103} In einer Studie bei der 77.536 Männer eingeschlossen wurden, war die kumulative Wahrscheinlichkeit aufgrund eines Prostatakarzinoms zu versterben bei Männern mit schwerer Komorbidität in allen Risikogruppen signifikant höher, vorausgesetzt der Todesfall trat nicht aufgrund von konkurrierenden Ursachen ein ($p<0,01$).¹⁰⁴ Da in der vorliegenden Arbeit der CCI in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv und nicht als Einflussfaktor auf die Mortalität

untersucht wurde, lässt sich kein direkter Vergleich zu den Ergebnissen der Literatur herstellen.

Bei den präoperativ erhobenen Daten wurde auch der Einsatz einer neo-adjuvanten Therapie untersucht. Diese wurde bei einem Patient der RARP Gruppe und 2 Patienten der LRP Gruppe durchgeführt. In der LRP Gruppe erhielt ein Patient eine anti-Androgene Therapie der zweite einen LHRH-Antagonisten, der RARP Patient erhielt präoperativ anti-Androgene. Hinsichtlich einer neo-adjuvanten Therapie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Der PSA der RARP-operierten lag in dieser Untersuchung zwischen 0,04 ng/ml und 77,36 ng/ml. Im Durchschnitt hatten die RARP-operierten Patienten einen PSA von 8,2 ng/ml, der Median lag bei 6,2 ng/ml. Bei den LRP-operierten lag der PSA-Wert zwischen 0,80 ng/ml und 63,89 ng/ml, sie hatten durchschnittlich einen PSA von 8,9 ng/ml, der Median lag bei 6,8 ng/ml. Im Mittelwert und Median des präoperativen PSA-Wertes konnte zwischen den beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Werte sind vergleichbar mit den PSA-Werten der Publikationen. Im Review von Coelho et al. lagen die PSA-Werte der LRP im Durchschnitt zwischen 5,3 ng/ml und 11,8 ng/ml, das gewichtete Mittel lag bei 8,8 ng/ml. Bei der RARP zeigten die Publikationen PSA-Werte zwischen 4,9 ng/ml und 6,8 ng/ml, das gewichtete Mittel lag bei 7,23 ng/ml.⁹¹ Werden die Patienten nach verschiedenen Grenzwerten in Kategorien aufgetrennt, bilden die Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml den größten Anteil mit 76,7% bei den RARP- und 75,3% bei den LRP-operierten. Einen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml hatten 20,3% (RARP) und 17,6% (LRP). Einen PSA-Wert ≥ 20 ng/ml hatten nur 3% der RARP- und 7,1% der LRP-operierten. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

In der durchgeführten univariaten Analyse zeigte sich der präoperative PSA-Wert sowohl als kontinuierlicher Wert, als auch bei gebildeten Kategorien nicht als Prädiktor für ein Rezidiv. In der multivariaten Analyse stellte sich jedoch der PSA-Wert in der Kategorie 10-20 ng/ml, im Vergleich zum PSA-Wert < 10 ng/ml, als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv heraus. Zusätzlich wurden die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten für LRP und RARP jeweils stratifiziert nach den drei PSA Kategorien in Kaplan-Meier-Analysen untersucht. Hierbei zeigte sich für alle drei Kategorien ein statistisch signifikantes Ergebnis, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit bei einem präoperativen PSA-Wert < 10 von 54,8 Monaten (LRP) und 28,7 Monaten (RARP). In dieser Kategorie zeigten sowohl bei der LRP als auch bei der

RARP etwa 93% der Patienten ein rezidivfreies Überleben während der Beobachtungszeit. Bei einem präoperativen PSA-Wert von 10-20 ergab sich für die LRP im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 52,4 Monaten, bei der RARP von 25,9 Monaten. In dieser Gruppe hatten etwa 89% (LRP) und 84% (RARP) ein rezidivfreies Überleben während der Beobachtungszeit. Bei einem präoperativen PSA-Wert von >20 ergab sich im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 44,4 Monaten (LRP) und von 12,8 Monaten (RARP), hierbei hatten etwa 83% (LRP) und 67% (RARP) ein rezidivfreies Überleben während der Beobachtungszeit. Studien, die beide Operationsmethoden nach verschiedenen Variablen stratifizieren und das rezidivfreie Überleben betrachten, sind in der Literatur noch nicht zu finden. Die Unterschiede in der durchschnittlichen rezidivfreien Überlebensrate mit den schlechteren Ergebnissen bei der RARP ergeben sich wahrscheinlich aus der signifikant kürzeren Follow-up Zeit der RARP Patienten (siehe Kapitel 6.4.). Möglicherweise wurde die RARP Gruppe strenger nachkontrolliert, woraus sich ebenfalls der Unterschied ergeben haben könnte.

Bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens während der Beobachtungszeit zeigt sich jedoch auch eine prozentuale Abnahme der rezidivfreien Überlebensrate mit Anstieg der PSA Kategorie. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der herangezogenen Literatur: In einer Studie von Paul et al. zeigte sich der präoperative PSA vor LRP, eingeteilt in die gleichen Kategorien wie in dieser Untersuchung, als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben. Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten ohne biochemisches Rezidiv lagen bei einem PSA <10 ng/ml, 10-20 ng/ml und >20 ng/ml bei 74,1%, 69,8% und 47,5%. Bei Paul et al. sowie auch bei Untersuchungen zum onkologischen Outcome nach RARP von Suardi und Menon, zeigte sich der präoperative PSA-Wert ebenfalls wie in der vorliegenden Untersuchung als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv.^{78,105,106} Der prozentuale Anteil der Patienten die ein rezidivfreies Überleben während des Beobachtungszeitraumes hatten war bei Paul et al. deutlich geringer als bei den LRP Patienten in dieser Untersuchung. Allerdings war bei Paul et al. der Nachbeobachtungszeitraum deutlich länger, das Patientenkollektiv war deutlich größer und es wurde Bezug auf die 3- und 5- Jahresüberlebensraten ohne biochemisches Rezidiv genommen. Daher ist ein direkter Vergleich mit unseren Daten nicht möglich. Grundsätzlich unterstützen die Ergebnisse unserer Untersuchung die Feststellungen

der herangezogenen Literatur, in denen sich gezeigt hat, dass der präoperative PSA-Wert Einfluss auf das Auftreten eines BCR hat.

Der freie PSA-Wert der RARP-operierten lag bei den vorliegenden Daten zwischen 0 ng/ml und 15 ng/ml. Im Durchschnitt hatten die RARP-operierten Patienten einen freien PSA von 1,05 ng/ml und die LRP-operierten einen PSA von 1,14 ng/ml. Bei den LRP-operierten lag der freie PSA-Wert zwischen 0 ng/ml und 17 ng/ml. Der Median der RARP- und LRP-operierten lag bei 0,79 ng/ml.

Die PSA-Ratio der RARP-operierten lag zwischen 3% und 38%. Hier ergab sich im Durchschnitt für RARP Patienten eine PSA-Ratio von 13,4% und für die LRP Patienten von 12,8%. Bei den LRP-operierten lag die PSA-Ratio zwischen 3% und 35%. Der Median der PSA-Ratio lag bei 12,4% (RARP) und 11,1% (LRP). Es konnte kein signifikanter Unterschied beim präoperativen freien PSA-Wert und bei der präoperativen PSA-Ratio zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. In der univariaten Analyse waren der freie PSA-Wert und die PSA-Ratio keine signifikanten Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv. Seit einiger Zeit wurden der freie PSA-Wert sowie die PSA-Ratio als prognostischer Faktor zur Vorhersage eines Rezidivrisikos untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einem Rezidiv der Median der PSA-Ratio signifikant niedriger (7%) war, als bei Patienten ohne ein PSA-Rezidiv (8,9%).¹⁰⁷ Es fehlen jedoch bisher Studien mit größerer Fallzahl um die Ergebnisse zu bestätigen. In Studien von Wenske et al. und Steuber et al. zeigte sich das freie PSA als signifikanter Faktor zur Vorhersage eines Rezidiv, wobei in beiden Untersuchungen ein biochemisches Rezidiv als PSA-Erhöhung über 0,4 ng/ml definiert wurde.^{108,109} Diese Feststellungen konnten mit dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, das freie PSA sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden und besonders zur PSA-Ratio fehlen Untersuchungen im Bezug zur Vorhersage eines biochemischen Rezidivs.

Die durchschnittliche Größe der Prostata der Patienten lag bei 38,8 ml (LRP) und 37,0 ml (RARP). Der Median lag bei 33 ml (LRP) und 35 ml (RARP). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Mittelwert und Median des Prostatavolumens der Patienten. Angaben zu einer präoperativ durchgeführten TRUS mit Aussagen zum Prostatavolumen in ml sind in der Literatur kaum zu finden.

Bei einer präoperativ durchgeführten Tastuntersuchung zeigte sich in 28,8% der LRP- und in 29,7% der RARP-operierten ein suspekter Tastbefund. Zwischen den beiden

Patientengruppen bestand in Bezug auf eine suspekta DRU kein signifikanter Unterschied.

Als weitere Parameter wurden Mittelwert und Median des Gleason Scores der Biopsie untersucht, diese lagen im Durchschnitt bei 6,7 (LRP) und 6,6 (RARP), der Median lag bei 7 (LRP) und bei 6 (RARP). Werden die Patienten nach verschiedenen Grenzwerten aufgetrennt, bilden die Patienten mit einem Gleason Score <7 der Prostatabiopsie den größten Anteil, mit 48,2% (LRP) und 52,2% (RARP). Einen Gleason Score von 7 hatten 38,8% (LRP) und 32,8% (RARP) und den kleinsten Anteil bildete die Patientengruppe mit einem Gleason Score >7, mit 12,9% (LRP) und 14,2% (RARP). Es zeigte sich im Mittelwert und Median sowie bei der Einteilung in Kategorien des präoperativen Gleason Scores kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Im Vergleich zur Literatur liegen die Daten in ähnlichen Bereichen. Die Verteilung bei der LRP in der Literatur liegt für die Kategorien <7, 7, >7 bei 65-76%, 21-30% und 3-6,2%, für die RARP liegt die Verteilung bei 62-76,6%, 17,9-30% und 2,3-9,3%.^{106,110-114}

In einer durchgeführten univariaten Analyse zeigte ein Gleason Score >7 in der Biopsie ein um den Faktor 5,75 höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden, als bei einem Gleason Score <7 ($p=0,0001$). Außerdem stellte sich der Gleason Score der Biopsie >7 als Prädiktor mit einem unabhängigen statistisch signifikanten Einfluss ein Rezidiv zu erleiden dar. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei Menon et al. in ihrer Untersuchung an einem Kollektiv von 1384 Patienten, bei der die Biopsie in Gleason 3+4 und 4+3 sowie Gleason 8-10 eingeteilt wurde. Es ergab sich ein 6,99-fach ($p<0,0001$) höheres Risiko für Patienten mit einem Gleason 4+3 und ein 6,22-fach ($p<0,0001$) höheres Risiko mit einem Gleason >7, ein biochemisches Rezidiv zu erleiden. Alle drei Kategorien konnten bei Menon in der multivariaten Analyse als signifikante unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv festgestellt werden.⁷⁸ Zusammenfassend stellt sich der Gleason Score der Biopsie bei den vorliegenden Daten sowie in der Literatur, neben anderen Einflussfaktoren, als maßgeblicher Prädiktor für ein BCR dar.

In der vorliegenden Untersuchung hatten 73,5% (LRP) und 78,9% (RARP) ein klinisches Tumorstadium cT1. Ein klinisches Tumorstadium cT2 wiesen 26,5% der LRP- und 20,7% der RARP-Patienten auf und 0,4% der RARP- bzw. kein LRP- Patient hatte ein klinisches Tumorstadium cT3. Bei weiterer Auftrennung der Patienten zeigte sich

der größte Anteil mit einem Stadium $\leq cT2a$ mit 90%. Ein $cT2b$ Stadium hatten 4,7% (RARP) und 5,9% (LRP). Jeweils 4,7% der Patienten beider Operationsmethoden hatten ein Stadium $\geq cT2c$. Bei beiden Einteilungen des klinischen Tumorstadiums zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied. Ähnliche Ergebnisse stellten sich in der Literatur dar, für die LRP zeigte sich in den Stadien $cT1$, $cT2$ und $cT3$ ein Anteil von 60-69%, 11-37% und 0,5-3%. Für die RARP zeigten sich in der Literatur für die klinischen Tumorstadien $cT1$, $cT2$ und $cT3$ Werte im Bereich von 76,7-68%, 18-30%, 2-5,3%.¹¹⁰⁻¹¹⁴

Das klinische Tumorstadium hatte in dieser Untersuchung in der univariaten Analyse keine signifikanten Ergebnisse. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Literatur bei Menon et al. das klinische Tumorstadium $>cT2b$ als ein signifikanter Prädiktor für ein BCR, jedoch stellte es sich in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Prädiktor heraus.⁷⁸

Nach der D'Amico Risikoklassifikation befand sich der größte Anteil, nämlich 44% (RARP) und 43,5% (LRP) in der Kategorie des mittleren Risikos. Der niedrigen Risikogruppe konnten 38,4% (RARP) und 36,5% (LRP) zugeordnet werden und der kleinere Anteil der Patienten 17,7% (RARP) und 20% (LRP) konnten der Hochrisikogruppe zugeordnet werden. In der herangezogenen Literatur liegen die Werte in vergleichbaren Bereichen. Für den low-, intermediate- und high risk D'Amico finden sich bei der LRP Werte zwischen 24,2-50,4%, 12,9-38,8% und 10,8-62,9%, bei der RARP finden sich für die drei Kategorien Werte zwischen 36,5-40%, 44,7-50,2% und 7,3 -15,3%.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Beim Vergleich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit für LRP und RARP jeweils stratifiziert nach der D'Amico Risikoklassifikation zeigte sich für D'Amico intermediate- und high risk ein statistisch signifikantes Ergebnis mit schlechteren Ergebnissen für die RARP. Für Patienten mit einer intermediate risk D'Amico-Klassifikation lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit bei 54,2 Monaten (LRP) und bei 28,5 Monaten (RARP). Bei der high risk D'Amico-Klassifikation lag die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit im Durchschnitt bei 47,2 Monaten (LRP) und bei 20,7 Monaten (RARP). In der low-, intermediate- und high risk Gruppe hatten bei der LRP etwa 97%, 93% und 79% ein rezidivfreies Überleben während des Beobachtungszeitraumes, bei der RARP waren es 96%, 92% und 75%. Die schlechteren Ergebnisse bei den RARP Patienten können auch hier durch die deutlich

kürzere Follow-up Zeit und eine eventuell strengere Nachkontrolle dieser Patientengruppe erklärt werden.

In der uni- und multivariaten Analyse stellte sich der D'Amico high risk als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv dar. Im Vergleich mit anderen Studien zeigen sich ähnliche Ergebnisse. So waren bei der Studie von Menon et al. über das Outcome von RARP Patienten ebenfalls der D'Amico high risk und zusätzlich noch der D'Amico intermediate risk ein unabhängiger Prädiktor für ein BCR. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Busch et al. in ihrer Untersuchung zum Outcome nach LRP, in der sich ebenfalls die intermediate- und high risk D'Amico-Kategorien als unabhängige Prädiktoren zeigten.^{78,114} Bei Betrachtung der rezidivfreien Überlebenszeiten in der Literatur zeigte sich in verschiedenen Studien für alle drei D'Amico Gruppen ein signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und damit ähnliche Ergebnisse wie in dieser Untersuchung, bei der sich der D'Amico high risk als Faktor mit signifikantem Einfluss auf das biochemisch rezidivfreie Überleben darstellte.^{78,114,116}

6.2. Intraoperative Daten

Es wurde bei 75,3% (LRP) und 72,7% (RARP) eine nerverhaltende Operation durchgeführt. Einen einseitigen Nerverhalt hatten 7,6% der LRP-operierten, wobei 7,1% einen rechtsseitigen und 0,6% einen linksseitigen Nerverhalt hatten. Einen beidseitigen Nerverhalt erhielten 65,9%. Bei 3 Patienten waren keine genauen Angaben über den Nerverhalt vorhanden. Bei den RARP Patienten hatten 12,3% einen einseitigen Nerverhalt, hierbei bekamen 5,7% einen rechtsseitigen Nerverhalt und bei 6,6% konnte ein linksseitiger Nerverhalt realisiert werden. Einen beidseitigen Nerverhalt hatten 60,4%. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Nerverhalts. In der herangezogenen Literatur liegt der Anteil der nerverhaltend operierten Patienten in vergleichbaren Bereichen wie in dieser Untersuchung, bei der LRP zeigten sich Werte zwischen 37,3-76%, bei der RARP zwischen 58-93%. Für einen einseitigen Nerverhalt sind in der Literatur Angaben für die LRP zwischen 10-24,3% und für die RARP zwischen 7-27%. Für den bilateralen Nerverhalt finden sich für die LRP Werte zwischen 13-62,9% und für die RARP zwischen 16,1-70,5%. Die Schwankungen in der Literatur lassen sich durch die in den Publikationen unterschiedlichen Raten des Tumorstadiums und Gleasons erklären. In

einer Studie von Hakimi et al. z.B. wiesen die Patienten in 45,3% der Fälle einen Gleason 6 auf bei einem Anteil an 58% nerverhaltenden Operationen, dagegen haben die Patienten in der Untersuchung von Zorn et al. in 76,6% der Fälle einen Gleason 6 mit einem Anteil von 89% an nerverhaltenden Operationen. Die unterschiedlichen Raten zwischen den Studien ergeben sich aus der Patientenselektion für den Eingriff in Bezug auf die präoperativen Stagingparameter und auch auf die präoperative Potenz.^{64,106,112-114,118}

In der univariaten Analyse dieser Untersuchung zeigte der Nerverhalt ein signifikantes Ergebnis, mit einer Hazard Ratio von 0,25 und ist damit einzuordnen als protektiver Faktor für ein biochemisches Rezidiv. Dieses Ergebnis kann durch die besseren präoperativen Stagingparameter der Patienten, die eine nerverhaltende Operation erhalten, erklärt werden.

Eine pelvine Lymphadenektomie wurde bei 47,1% (LRP) und 49,8% (RARP) durchgeführt. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich einer durchgeführten pLA. In der Literatur sind eher selten Angaben zum Anteil an durchgeführten pLAs zu finden. Für die LRP sind Raten von 58-60% und für die RARP Raten von 9,5-15,4% zu beobachten.^{111,113,116,119}

Die LRP Patienten hatten eine etwas niedrigere Rate an pLAs im Vergleich zur Literatur, der Grund könnte die begleitete Anfangsphase des LRP-Operators gewesen sein, bei der möglicherweise eine Selektion für Patienten mit besseren Ausgangswerten stattgefunden hat. Die größeren Unterschiede innerhalb der Literatur sowie zwischen den RARP Patienten und der herangezogenen Literatur könnten ebenfalls aufgrund von unterschiedlichen Patientencharakteristika entstanden sein. So haben in dieser Untersuchung die RARP Patienten einen Gleason <7 in 52,2% der Fälle, in der Studie von Zorn et al. dagegen liegt der Anteil bei 76,6%. In der Charité Campus Mitte wurde eine pLA ab einem PSA-Wert von 10 ng/ml, einem Gleason Score ≥ 7 und einem cT2 Stadium durchgeführt. Bei Goeman et al. waren die Einschlusskriterien für eine pLA ein PSA-Wert >10 ng/ml, ein klinisches Tumorstadium $>cT2a$ und ein Gleason Score >7 , bei Murphy et al. wurde eine pLA bei high risk Patienten durchgeführt und die Kriterien bei Zorn et al. waren ab einem PSA-Wert von 10 ng/ml, Gleason Score 4 oder einem klinischen Tumorstadium $\geq cT2b$ erfüllt.^{113,116,119} Insgesamt ist es schwierig Vergleiche zu ziehen, da meist nicht die gleichen Einschlusskriterien für die Durchführung einer pLA bei den unterschiedlichen Studien genutzt wurden und zusätzlich anzumerken ist,

dass nicht immer genaue Angaben zu den Einschlusskriterien für eine pLA angegeben wurden.

Die intraoperativen Komplikationen wurden nach Clavien und Dindo eingeteilt. Bei 90,6% (LRP) und 96% (RARP) ergaben sich während der Operation keine Komplikationen. Komplikationen die nach Clavien $\leq 3a$ klassifiziert wurden kamen bei 5,3% (LRP) und 3,1% (RARP) vor. Komplikationen der Kategorie Clavien $\geq 3b$ wurden in 4,1% der Fälle in der LRP Gruppe verzeichnet, Komplikationen dieser Kategorie traten in der Gruppe der RARP Patienten nicht auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden in Bezug auf die intraoperative Komplikationsrate nach Clavien ($p=0,003$), wobei bei den RARP Patienten insgesamt weniger intraoperative Komplikationen auftraten und sie eine niedrigere Rate an Clavien $\leq 3a$ hatten und keine schwereren Komplikationen auftraten. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang jedoch ein schwach signifikanter Unterschied im Interquartilbereich des CCI im Median. Es zeigte sich bei der RARP im Vergleich zur LRP ein etwas höherer Anteil an Patienten ohne relevante Vorerkrankungen, bzw. ein geringerer Anteil an Patienten mit einem CCI 1 und ≥ 2 , der jedoch statistisch nicht signifikant war. Es ist trotzdem nicht auszuschließen, dass dies ein beeinflussender Faktor für die geringere intraoperative Komplikationsrate der RARP gewesen sein könnte. Ein zusätzlich beeinflussender Faktor für die geringere intraoperative Komplikationsrate könnte auch die im Durchschnitt statistisch signifikant kleinere Prostata der RARP Patienten gewesen sein (siehe Kapitel 6.4.1.). Wie Morgan et al. in ihrem Artikel schon berichtet haben, ist eine Stärke des Klassifikationssystems nach Clavien und Dindo die Standardisierung. Der Vorteil ist, dass jede Abweichung vom geplanten operativen oder postoperativen Verlauf als Komplikation gewertet werden soll, so dass es nicht im Ermessen des Operateurs liegt, ob und welche Komplikation gewertet wird. Jedoch bleibt trotzdem der Faktor der Subjektivität bei der Gewichtung der Komplikationen zwischen den Operateuren bestehen und da speziell für die intraoperativen Komplikationen das Klassifikationssystem nach Clavien keine eindeutige einheitliche Zuordnung bietet, können diese eher schlechter miteinander verglichen werden.⁸⁹ Zum Beispiel werteten Stolzenburg et al. und Constantinides et al. eine intraoperative rektale Verletzung bei der LRP als Clavien Grad 1, während in dieser Untersuchung, sowie auch bei Murphy et al., die rektale Verletzung als Clavien Grad 3 gewertet wurden. Da die rektale Verletzung intraoperativ behandelt werden kann und eventuell nur zu einer etwas

längeren Aufenthaltsdauer führt, kann zwar für einen Grad 1 argumentiert werden, allerdings ist die rektale Verletzung eine signifikante Abweichung vom geplanten Verfahren mit einer notwendigen Übernähung in Vollnarkose und kann somit auch als Grad 3 gewertet werden.^{120,121} Ein weiterer Faktor, der den Vergleich erschwert, ist die Tatsache, dass die Darstellung der Komplikation nach Clavien in den jeweiligen Artikeln nicht immer einheitlich erfolgt. So fasst Murphy et al. in seiner Untersuchung die Komplikationen nach Clavien Grad 1-2 zusammen und schlüsselt diese nicht näher auf, diese liegen in seiner Studie bei 10,5%. Der Komplikationsgrad 3 wird nicht unterteilt in 3a und 3b, sondern zusammengefasst als Clavien Grad 3 und liegt bei 5,25%. Zudem werden die Komplikationen insgesamt angegeben, und es findet keine Unterteilung in intra- und postoperative Komplikationen statt.¹¹⁶ Stolzenburg et al. dagegen führten die intraoperativen Komplikationen nach Clavien gesondert auf. Bei ihnen zeigte sich eine intraoperative Komplikationsrate von 0,7% für den Grad 1 und 0,1% für den Grad 3a. Zu Grad 1 gehörte die Verletzung des Rektums mit Naht und zu Grad 3a zählten Verletzungen der Harnleiter, mit Notwendigkeit der Einlage eines DJ Katheters oder einer Naht.¹²⁰ Trotz der Einschränkungen die sich ergeben, zeigt sich durch das gemeinsam genutzte Klassifikationssystem eine verbesserte Vergleichbarkeit der Komplikationsraten in der Urologie.

Der intraoperative Blutverlust wurde durch Angaben im Operationsbericht erhoben, fehlende Werte wurden durch prä- und postoperative Hb-Werte mit Hilfe einer Formel errechnet. Im Durchschnitt lag der perioperative Blutverlust der Patienten, die eine LRP erhielten bei 189,5 ml, der Median lag bei 125,4 ml. Die Patienten die eine RARP erhielten hatten im Durchschnitt einen perioperativen Blutverlust von 199,7 ml, der Median lag bei 127,2 ml. Für Mittelwert und Median des intraoperativen Blutverlustes zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen.

In einem Review von Coelho et al. zeigten sich zusammenfassend aus mehreren High-Volume Zentren vergleichbare Werte, wobei die LRP in dieser Untersuchung im Vergleich zur Literatur einen etwas geringeren Blutverlust aufzeigte. Für die LRP lag hierbei die durchschnittliche Menge des Blutverlustes im Bereich zwischen 200-390 ml, das gewichtete Mittel des Blutverlustes der Publikationen lag bei 291,5 ml. Für die RARP zeigten sich bei Coelho et al. durchschnittliche Mengen an Blutverlust zwischen 103,5-402 ml, hier lag das gewichtete Mittel bei 164,2 ml.⁹¹ In einer Metaanalyse von Novara et al. konnte, wie auch in dieser Untersuchung, kein signifikanter Unterschied

beim Blutverlust zwischen der LRP und RARP festgestellt werden, allerdings hatte die RARP eine signifikant geringere Transfusionsrate als die LRP. In Bezug auf die Transfusionsrate konnte in der vorliegenden Untersuchung jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen LRP und RARP festgestellt werden. Insgesamt erhielten jeweils 7 Patienten aus beiden Gruppen eine Transfusion (LRP 4,1%; RARP 3,1%). Zusammenfassend sind die Werte des durchschnittlichen Blutverlustes dieser Untersuchung ähnlich denen der herangezogenen Literatur, bei der sich ein Vorteil für die LRP und die RARP gegenüber der RRP herausstellte. Zu beachten ist, dass diese Untersuchung die Operateure in ihrer Anfangsphase begleitet hat und sich trotzdem vergleichbar gute Ergebnisse wie in der herangezogenen Literatur darstellen, worauf geschlussfolgert werden kann, dass sich der Vorteil für die LRP und RARP bezüglich des Blutverlustes schon in der frühen Phase der Lernkurve einstellt.

Die durchschnittliche Operationszeit lag bei 247,9 Minuten (LRP) gegenüber 236,7 Minuten (RARP). Im Mittelwert zeigte sich zwischen LRP und RARP kein signifikanter Unterschied ($p=0,094$). Betrachtet man den Median ergab sich mit 240 Minuten OP-Dauer bei der LRP und 220 Minuten bei der RARP zwischen den beiden Methoden ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$), wobei sich eine kürzere Operationsdauer für die RARP zeigte. Bei der Gegenüberstellung der reinen Konsolenzeit der RARP gegen die Operationsdauer der LRP zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl im Mittelwert als auch im Median ($p=0,000$). Für die RARP ergab sich eine durchschnittliche Konsolenzeit von 181,9 Minuten im Vergleich zu 247,9 Minuten (LRP). Der Median lag bei 165 Minuten (RARP) im Vergleich zu 240 Minuten (LRP). In der betrachteten Anfangsphase konnte der RARP-Operateur somit eine kürzere Operationsdauer erreichen als der LRP-Operateur. Für die RARP sind bei der Metaanalyse von Novara et al. Angaben über die Operationsdauer von durchschnittlich 152 Minuten zu finden, wobei die Zeiten zwischen 90 und 291 Minuten variieren. In Novara's Metaanalyse zeigte sich zwischen LRP und RARP kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Operationszeit.¹²² Bei Coelho et al. dagegen ergaben sich für die LRP im Vergleich zur RARP und RRP im gewichteten Mittel längere Operationszeiten. Die Operationsdauer für die LRP lag zwischen 100-266 Minuten, mit einem gewichteten Mittel von 205 Minuten. Für die RARP lagen die Angaben der Operationszeiten zwischen 130-236 Minuten, dass gewichtete Mittel lag hier bei 162,6 Minuten.⁹¹ In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich für LRP und RARP etwas längere Zeiten als in der

herangezogenen Literatur, wobei ein Grund dafür die betrachteten Anfangsphasen der jeweiligen Operateure und eine insgesamt kleinere Fallzahl sein könnte. Dennoch lässt sich aus dieser Untersuchung ein Vorteil in der Anfangsphase hinsichtlich einer kürzeren Operationsdauer für die RARP schlussfolgern (siehe auch Kapitel 6.6.). Ein Vergleich der Operationsdauer mit und auch innerhalb der Literatur bleibt letzten Endes trotzdem erschwert durch die unterschiedlichen Definitionen des Beginn und Endes der OP.

Es erfolgte eine Konversion zur Laparotomie in der Gruppe der RARP-operierten, damit ergab sich für die RARP eine Konversionsrate von 0,43%. Bei der LRP gab es keine Konversion zur offenen Methode. In der Literatur liegen die Konversionsraten bei der RARP zu einer Laparotomie bei 0,34%, bei der LRP bei 1,76%.⁹¹

6.3. Postoperative Daten

Die postoperativen Komplikationen wurden ebenfalls nach Clavien und Dindo eingeteilt. Bei 67,6% (LRP) und 76,2% (RARP) traten postoperativ keine Komplikationen auf. Damit zeigte sich eine Gesamt-Komplikationsrate bei LRP und RARP von 32,4% und 23,8%. Komplikationen nach Clavien $\leq 3a$ hatten 27,6% (LRP) und 16,3% (RARP), 4,7% (LRP) und 6,6% (RARP) hatten Komplikationen nach Clavien $\geq 3b$. Aufgeteilt in die jeweiligen Kategorien zeigte die LRP Komplikationsraten für Clavien 1, 2, 3a, 3b, 4a und 4b von 14,1%, 11,8%, 1,8%, 3,5%, 0,6% und 0,6%. Die RARP hatte Komplikationsraten von 10,6%, 4,8%, 0,9%, 4,0%, 2,4% und 0%. Bezüglich der postoperativen Komplikationen gab es einen signifikanten Unterschied zwischen LRP und RARP. Insgesamt hatten die RARP Patienten weniger Komplikationen und eine geringere Rate an Komplikationen mit einem niedrigen Grad, dafür war jedoch der Anteil an Komplikationen mit einem höheren Grad bei der RARP geringfügig größer als bei der LRP. In der Literatur finden sich bei Coelho et al. für die LRP Komplikationsraten mit einem gewichteten Mittel von 10,9% (8,9-27,7%) und für die RARP von 10,3% (4,3-15,7%). Die Komplikationsraten der Anfängeroperateure dieser Untersuchung liegen gegenüber der Literatur etwas höher. In der Literatur finden sich ähnliche Verhältnisse zwischen LRP und RARP wie in der vorliegenden Untersuchung. Bei einer vergleichenden Untersuchung von Hakimi et al. stellte sich bei der RARP (10,7%)

ebenfalls eine geringere Komplikationsrate heraus als bei der LRP (14,7%), obwohl bei Hakimi et al. die initialen RARP Fälle, also die Anfangsphase der RARP, gegen LRP Fälle des gleichen Operateurs verglichen wurden bei dem der Operateur bereits Erfahrung mit der LRP hatte (>300 Fälle).⁶⁴ Auch Hu et al. kamen in einer retrospektiven Studie beim Vergleich von 358 LRP's gegen 322 RARP's zu einer geringeren Komplikationsrate bei der RARP Gruppe.¹²³ Zu anderen Ergebnissen kamen Rozet et al. mit einem besseren Ergebnis für die LRP Gruppe, mit Komplikationsraten von 9,1% (LRP) gegen 19,4% (RARP) ($p=0,01$).⁶³ Die verschiedenen Ergebnisse der Studien sind wahrscheinlich durch die unterschiedliche Erfahrung in den jeweiligen Operationstechniken der verschiedenen Zentren zu erklären. Im Review von Ficarra et al. zeigten sich nach durchgeführten kumulativen Analysen zum Vergleich der Gesamtkomplikationsrate, auch bei Untersuchungen die nur prospektive Studien einschlossen, keine Unterschiede zwischen der LRP und RARP.⁷⁶ Zu Beginn der Lernkurve scheinen LRP und RARP im Vergleich zu erfahrenen Operateuren eher höhere Komplikationsraten aufzuzeigen. Trotzdem zeigte sich in dieser Untersuchung bezüglich der Komplikationsrate in der Anfangsphase der Lernkurve ein Vorteil für die RARP im Vergleich zur LRP, da sich signifikant weniger Komplikationen ereignet hatten (siehe auch Kapitel 6.6.). Vergleichende Untersuchungen speziell für die Anfangsphasen finden sich in der Literatur kaum, es müssten weitere Untersuchungen erfolgen, um die Ergebnisse zu untermauern.

Die Katheterliegedauer betrug im Durchschnitt 8,2 Tage (LRP) gegenüber 4,1 Tage (RARP). Im Median lag die Katheterliegedauer bei 7 Tagen (LRP) gegenüber 3 Tagen (RARP). Es zeigte sich im Mittelwert und Median ein signifikanter Unterschied der Katheterliegedauer zwischen LRP und RARP mit einer kürzeren Verweildauer des Dauerkatheters bei der RARP. Dies könnte auf eine bessere Qualität der Anastomose zwischen Blasenhalshals und Urethra zurückgeführt werden, die mit der RARP erreicht werden konnte. Da die Operationen der LRP und RARP jedoch von unterschiedlichen Operateuren und in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt wurden, könnte auch ein Unterschied im postoperativen Management der Grund für dieses Ergebnis sein. So wurde z.B. am Anfang der Lernphase des RARP-Operateurs der Katheter nach einem unauffälligen Zystogramm am 5. Tag p.o. entfernt. Mit zunehmender Erfahrung änderte sich das Management dahingehend, dass der Katheter bei klarem Urin ohne Zystogramm am 3. Tag p.o. entfernt wurde. Die DK-Liegezeiten der Anfangsphasen der

beiden Operateure zeigten vergleichbar gute Werte wie in der Literatur, hier ergaben sich ähnliche durchschnittliche Katheterliegezeiten von 5-11 Tagen (RARP) und 5,8-14 Tagen (LRP).^{76,122}

Die postoperative Krankenhausverweildauer lag im Durchschnitt bei 6,01 Tagen (LRP) im Gegensatz zu 6,68 Tagen (RARP). Im Median lag sie für LRP und RARP bei 5 Tagen. Es konnte im Durchschnitt und Median kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse waren auch im Review von Ficarra et al. zu beobachten, bei denen sich die Krankenhausverweildauer zwischen LRP und RARP ebenfalls nicht signifikant unterschieden hatte.⁷⁶ In der Literatur zeigten sich Krankenhausverweilzeiten für die LRP zwischen 2-12 Tagen und bei der RARP zwischen 1-6 Tagen. Die Variation der Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen den Studien kann vermutlich auf das unterschiedliche postoperative Management der verschiedenen Zentren zurückgeführt werden. Auch Unterschiede in den jeweiligen Gesundheitssystemen tragen hier zu den differenten Ergebnissen bei, so verbleiben in Europa die Patienten meist bis nach Entfernung des Katheters im Krankenhaus, in den USA werden die Patienten jedoch bei unauffälligem postoperativen Verlauf deutlich schneller aus dem Krankenhaus entlassen.^{76,122} (siehe auch Kapitel 6.6.)

6.4. Onkologisches Outcome - rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberleben

Die durchschnittliche Follow-up Zeit der LRP Patienten betrug 35,8 Monate mit einem Maximum von 57 und einem Minimum von 4 Monaten. Bei der RARP lag die durchschnittliche Follow-up Zeit bei 12,5 Monaten, mit einem Maximum von 31 Monaten und einem Minimum von einem Monat. Im Median ergab sich eine Follow-up Zeit von 38 Monaten (LRP) gegenüber 12 Monaten (RARP). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Follow-up Zeit zwischen LRP und RARP, mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit der LRP Patienten. Die in der Literatur angegebenen Durchschnittswerte für das Follow-up variieren stark und liegen bei den herangezogenen Studien zur LRP zwischen 27,7-60 Monaten und bei der RARP zwischen 9,7-69,3 Monaten.^{105,106,110,114,124,125} In dieser Untersuchung galten Patienten mit einem PSA-Wert <0,2 ng/ml als rezidivfrei. Das rezidivfreie Überleben lag im Durchschnitt und Median bei 34,9 Monaten und 37,2 Monaten (LRP) gegenüber 12,9

Monaten und 11,9 Monaten (RARP). Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwert und Median festgestellt werden, mit einer deutlich kürzeren rezidivfreien Überlebenszeit der RARP Patienten, die sich jedoch höchst wahrscheinlich aus der deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeit der RARP Patienten ergeben hat. Allerdings ist auch anzumerken, dass sich trotz der kürzeren Follow-up Zeit der RARP Patienten insgesamt mehr Rezidive in dieser Gruppe ereignet hatten als bei der LRP (18 vs. 14). Möglicherweise war jedoch die Nachbeobachtung in der RARP Gruppe strenger als bei der LRP. Nach durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen zeigte sich eine durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit der LRP Patienten von 54,1 Monaten gegenüber den RARP Patienten von 28 Monaten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden (log-rank $p=0,0002$). Die 12 Monate rezidivfreie Überlebensrate lag bei der LRP und RARP bei 98,7% und 91,1%. Die rezidivfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 98,0% und 87,2%. In der Cox-Regressionsanalyse dieser Untersuchung zeigte sich die Operationsmethode RARP als unabhängiger Prädiktor für ein BCR mit einem 5,59-fach erhöhtem Risiko ein Rezidiv zu erleiden ($p=0,001$) im Vergleich zur LRP. Der direkte Vergleich zur Literatur gestaltet sich schwierig, da zum einen das biochemische Rezidiv nicht immer gleich definiert wurde und zum anderen Studien zu rezidivfreien Überlebensraten für einen Zeitraum von 12 und 24 Monaten, besonders bei der LRP, nicht häufig zu finden sind. Bei der LRP zeigte sich in einer Untersuchung von Eden et al. nach 27,7 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 96,1%, wobei das BCR als PSA-Anstieg $\geq 0,1$ ng/ml definiert wurde.¹²⁵ Für die RARP finden sich in der Literatur bei Shikanov rezidivfreie Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten von 96% und 91%, wobei hier das Rezidiv als PSA-Anstieg $\geq 0,05$ ng/ml definiert ist.¹²⁶ Bei Engel et al. und bei Novara et al. zeigten sich rezidivfreie Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten von 77% und 69% bzw. bei Novara von 94%, bei einem BCR definiert als PSA-Anstieg von $\geq 0,2$ ng/ml.^{127,128} Daten über die onkologischen Ergebnisse der RARP sind insgesamt begrenzt und spärlich. Es existieren zwei Studien die die rezidivfreien Überlebensraten zwischen der RRP, LRP und RARP vergleichen. Bei der Studie von Drouin et al. zeigte sich im Vergleich für die drei Methoden, bei einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 49,7 Monaten, eine rezidivfreie 5 Jahres Überlebensrate von 87,8% (RRP), 88,1% (LRP) und 89,6% (RARP), es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,93$).¹²⁹ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Magheli et al. bei denen sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben zeigte, mit

rezidivfreien Überlebenszeiten von 93%, 94% und 94% bei durchschnittlicher Follow-up Zeit von 2,5, 1,4 und 1,3 Jahren für RRP, LRP und RARP.¹³⁰

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die rezidivfreien Überlebensraten für die RRP, LRP und RARP bei genügend Operationserfahrung in der jeweiligen Methode insgesamt scheinbar nicht signifikant unterscheiden. In dieser Untersuchung jedoch speziell zur Anfangsphase der Lernkurve und ohne Erfahrung in der jeweiligen Methode, stellte sich für den Operateur mit der LRP eine bessere rezidivfreie Überlebensrate heraus.

Bei einer durchgeführten Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebensrate stellte sich für diese Untersuchung jedoch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der LRP und RARP heraus (log-rank $p=0,138$).

6.4.1. Pathohistologische Daten

Als weitere postoperative onkologische Parameter wurden das pT-Stadium, der postoperative Gleason-Score, das Gewicht des Prostatektomiepräparates und der Resektionsrand untersucht.

Der Anteil an Patienten dieser Untersuchung mit einem Tumorstadium $\leq pT2$ lag bei der LRP und RARP bei 65,3% und 70,5%. Ein Stadium pT3a hatten 27,6% (LRP) und 17,2% (RARP) und zeigten somit in der pathohistologischen Begutachtung ein extraprostatitisches Wachstum. Eine Samenblaseninfiltration wiesen 4,1% (LRP) und 6,2% (RARP) auf und waren damit im Stadium pT3b. Ein Tumorstadium $>pT3b$ und/oder einen positiven Lymphknotenbefall pN+ hatten 2,9% (LRP) und 5,3% (RARP). Zwischen LRP und RARP zeigte sich in Bezug auf das pT Stadium kein signifikanter Unterschied ($p=0,064$). Der Anteil an Patienten mit den jeweiligen Tumorstadien liegt in vergleichbaren Bereichen wie in der Literatur. Hier zeigte sich im Review von Coelho et al. für die LRP ein Anteil an pT2 Tumoren zwischen 55,8-81,5% und einem gewichteten Mittel von 64%. Für pT3 und pT4 lagen die Raten zwischen 17,5-43,9% und zwischen 0,4-5,4%, mit einem gewichteten Mittel von 32,6% und 3,6%. Für die RARP zeigten sich für pT2, pT3 und pT4 Raten zwischen 55,1-90,1%, 13,6-43,7% und 0-1,5% mit einem gewichteten Mittel von 78,7%, 20,5% und 0,8%.⁹¹

Es wurden in dieser Untersuchung Kaplan-Meier-Analysen zwischen der LRP und RARP zur rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit durchgeführt, die stratifiziert

waren nach den vier Kategorien der pathologischen Tumorstadien. Hierbei zeigte sich für die Kategorien $\leq pT2$ und $pT3a$ ein statistisch signifikantes Ergebnis, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit bei einem pathologischen Tumorstadium $\leq pT2$ von 54,8 Monaten (LRP) und von 29,1 Monaten (RARP). Bei einem pathologischen Tumorstadium $pT3a$ ergab sich für Patienten im Durchschnitt eine rezidivfreie Überlebenszeit von 53,7 Monaten (LRP) und 25,1 Monaten (RARP). In der Kategorie $\leq pT2$ zeigte sich bei LRP und RARP während der Beobachtungszeit eine rezidivfreie Überlebensrate von etwa 94% und in der Kategorie $pT3a$ von 91% und 89%. In den Kategorien $pT3b$ und $>pT3b/N+$ zeigten sich bei LRP und RARP Raten von 71% und 70%, sowie 80% und 70%. Auch beim Stratifizieren mit der Variable des pathologischen Tumorstadiums zeigten die RARP Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse für die Kategorien $\leq pT2$ und $pT3a$ auch hier kann die unterschiedliche Länge der Follow-up Zeit, sowie eine strengere Nachkontrolle der RARP Gruppe als mögliche Ursache für die differenten Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

In der durchgeführten uni- und multivariaten Analyse waren das pathologische Tumorstadium $pT3b$ und $>pT3b/N+$ unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv. Das Stadium $pT3b$ hatte ein 3,34-fach und das Stadium $>pT3b/N+$ ein 3,83-fach größeres Risiko für ein biochemisches Rezidiv im Vergleich zum pathologischen Tumorstadium $\leq pT2$. In der Literatur stellte sich das pathologische Tumorstadium in verschiedenen Studien ebenfalls als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das biochemisch rezidivfreie Überleben dar, z.B. in der Kaplan-Meier-Analyse einer Studie von Paul et al. zum onkologischen Outcome nach LRP. Die 5-Jahresüberlebensraten ohne biochemisches Rezidiv lagen beim Stadium $pT2$, $pT3$ und $pT4$ bei 93,4%, 70,2%, und 42,7%. Außerdem zeigte sich bei Paul et al. das pathologische Tumorstadium als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv. Wobei hier ein Stadium $pT3a$ und $pT3b$ im Vergleich zum pathologischen Tumorstadium $pT2$ mit einem 2,75-fach und einem 3,68-fach größeren Risiko für ein Rezidiv einhergingen.¹⁰⁵ In der Untersuchung von Suardi et al. zum onkologischen Outcome nach RARP zeigten sich nach 5 Jahren rezidivfreie Überlebensraten bei den Stadien $pT2$, $pT3a$ und $pT3b$ von 93%, 84% und 43%.¹⁰⁶ Auch bei Menon et al. stellte sich bei Betrachtung des onkologischen Outcomes nach der RARP das pathologische Tumorstadium als ein unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv dar.⁷⁸ Der prozentuale Anteil der Patienten, die ein rezidivfreies Überleben während des Beobachtungszeitraumes hatten, war in den herangezogenen Studien in den jeweiligen pT Kategorien ähnlich wie in dieser Untersuchung, wobei sich

jedoch Paul et al. und Suardi et al. auf die Überlebensraten nach 5 Jahren bezogen haben. Daher ist der direkte Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht möglich. Die Untersuchungen dieser Dissertation zum pathologischen Tumorstadium und dem Einfluss auf ein BCR unterstützen jedoch die Ergebnisse der herangezogenen Literatur, bei der sich besonders das pathologische Tumorstadium pT3 und pT4 als Prognosefaktor herausgestellt haben.

Beim vorliegenden Patientenkollektiv lag der Anteil des postoperativen Gleason Scores in den Kategorien <7, 7, >7 bei der LRP bei 20,6%, 64,7% und 14,7%. Für die RARP Patienten zeigte sich eine Aufteilung von 25,1%, 58,6% und 16,3%.

Der postoperative Gleason Score lag im Median bei 7 sowohl bei der LRP als auch bei der RARP. Es zeigte sich somit bei diesem Parameter kein signifikanter Unterschied zwischen LRP und RARP. Der Gleason Score des Prostatektomiepräparates nach LRP und RARP ist mit der Literatur vergleichbar, hier finden sich Werte bei der LRP für einen Gleason Score <7, 7 und >7 von 35,9%-72,8%, 23,4%-57% und 2%-16,6%. Bei der RARP liegen die Werte des Gleason Scores <7, 7 und >7 zwischen 34%-60,5%, 29%-52,6% und 1%-10,5%.^{64,78,106,110-112,114,130} Auch für den Gleason Score des Prostatektomiepräparates wurden Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit für die beiden Gruppen LRP und RARP jeweils stratifiziert nach den Kategorien Gleason <7, 7 und >7 durchgeführt. Hierbei zeigte sich für die Kategorie Gleason Score =7 ein statistisch signifikantes Ergebnis, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 54,4 Monaten (LRP) und 27,4 Monaten (RARP) (log rank $p=0,002$). Für die Kategorie Gleason Score >7 und <7 ergab sich ein nicht signifikantes Ergebnis (log rank $p=0,053$), (log rank $p=0,171$). In der Kategorie Gleason Score =7 zeigten sich bei LRP und RARP während der Beobachtungszeit rezidivfreie Überlebensraten von etwa 93% und 90% und in den Kategorien Gleason Score <7 und >7 zeigten sich bei LRP und RARP Raten von 97% und 94%, sowie 75% und 84%. Auch in diesem Fall zeigten sich schlechtere Ergebnisse für die RARP Patienten, die sich wahrscheinlich durch die unterschiedliche Follow-up Zeit und eine strengere Nachkontrolle der RARP Gruppe erklären lassen. Es fällt auch auf, dass mit steigender Gleason Kategorie die prozentuale rezidivfreie Überlebensrate sinkt. Dieser Aspekt stellte sich auch in anderen Untersuchungen dar. Betrachtet man Überlebenszeitanalysen in der Literatur zeigten sich nach LRP für Patienten mit einem Gleason Score <7, 7 und >7 rezidivfreie Überlebensraten nach 5 Jahren von 93,5%,

82,8% und 36,1%. Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien festgestellt werden ($p=0,0001$).¹⁰⁵ Für die RARP konnten rezidivfreie Überlebensraten nach 5 Jahren für Patienten mit dem Gleason Score <7 , 7 und >7 von 90%, 86% und 65% festgestellt werden. Hier zeigte sich ebenfalls wie bei der LRP ein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien (log rank $p=0,01$) mit einer deutlich schlechteren Überlebensrate für Patienten mit einem Gleason Score >7 .¹⁰⁶

In der uni- und multivariaten Analyse dieser Untersuchung stellte sich der Gleason Score >7 als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv dar, mit einem 3,65-fach größerem Risiko im Vergleich zu einem Gleason <7 . Dieser Zusammenhang konnte auch bei Paul et al. sowie bei Suardi et al. beobachtet werden. Auch dort war der Gleason Score >7 ein signifikanter Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv, mit einem 4,44-fach bzw. 3,04-fach größerem Risiko im Vergleich zum Gleason Score <7 .^{105,106} Bei Menon et al. stellte sich neben dem Gleason Score >7 auch der Gleason Score $=7$ als unabhängiger Prädiktor heraus. Dieser war gleichzeitig in seiner Untersuchung neben dem pathologischen Tumorstadium der stärkste Prädiktor.⁷⁸ Hier unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Daten die Erkenntnisse der Literatur, bei der sich der Gleason Score 7 und >7 als Einflussfaktor für ein BCR darstellt.

Das Gewicht der Prostata lag im Durchschnitt bei 52,6 g und im Median bei 47 g (LRP) gegenüber einem durchschnittlichen Gewicht von 42,1 g und einem Median von 40 g (RARP). Es zeigte sich in Median und Mittelwert ein signifikanter Unterschied ($<p=0,0001$) zwischen LRP und RARP, wobei die RARP Patienten eine kleinere Prostata hatten. In der Literatur finden sich selten Angaben zum Gewicht der Prostata. Für die LRP finden sich vergleichbare Werte von 51-55 g. Bei der RARP ergeben sich aus der Literatur Werte zwischen 48,3-53 g, womit auch im Vergleich zur Literatur die RARP Patienten dieser Untersuchung eine etwas kleinere Prostata aufwiesen.^{78,113,116,131,132} Chang et al. untersuchten den Einfluss der Prostatagröße <75 g und ≥ 75 g bei der LRP, und stellten in ihrer Studie fest, dass sich bei Patienten mit einer größeren Prostata eine um 14 Minuten signifikant längere Operationsdauer ergab, allerdings war eine größere Prostata auch mit signifikant geringeren positiven Absetzungsrandern assoziiert.¹³³ In einer Untersuchung von Link et al. wurde die Auswirkung der Prostatagröße bei der RARP untersucht, hierbei zeigte sich ebenfalls eine signifikant längere Operationsdauer für Prostatae ≥ 70 g sowie ein höherer Blutverlust und eine längere Krankenhausverweildauer.¹³⁴ Zorn et al. hingegen konnten

bezüglich der Operationszeit, des Blutverlustes, Transfusionsrate und Krankenhausaufenthaltsdauer nach RARP keinen signifikanten Unterschied für Patienten mit großer Prostata feststellen. Es zeigte sich allerdings ähnlich wie bei Chang et al. ein inverses Verhalten zwischen den Absetzungsrändern und der Größe der Prostata, mit einem signifikanten Anstieg der positiven Absetzungsränder, bei Patienten mit einer Prostata die ein geringeres Gewicht hatten.¹³⁵ In der univariaten Analyse dieser Untersuchung hatte das Gewicht der Prostata keinen statistisch signifikanten Einfluss auf ein eintretendes Rezidiv. In die multivariate Analyse wurde das Gewicht nicht als Faktor mit einbezogen.

Bei der Beurteilung des Schnittrandes konnten als tumorfrei im Schnittrand (R0) 61,2% (LRP) und 69,6% (RARP) klassifiziert werden. Ein pathohistologisch mikroskopisch tumorpositiver Schnittrand (R1) zeigte sich bei 38,2% (LRP) und 30,4% (RARP). Ein makroskopisch sichtbarer Residualtumor (R2) ergab sich bei keinem Patienten. Bei einem Patienten (LRP) konnte keine Schnittrandbeurteilung erfolgen (Rx).

Die R1 Rate im Stadium $\leq pT2$ lag bei 26,1% (LRP) und 18,1% (RARP). Im Stadium $pT3a$ lag die R1 Rate bei 57,4% (LRP) und 53,8% (RARP), bei $pT3b$ lag die R1 Rate sowohl bei LRP als auch bei RARP bei 71,4%. Bei einem Stadium $>pT3b/N+$ lagen die R1 Raten bei 80% (LRP) und 75% (RARP). Es zeigte sich bei den R1 Raten insgesamt und in Bezug auf die pathologischen Stadien kein signifikanter Unterschied zwischen LRP und RARP.

In der Metaanalyse von Coelho et al. stellten sich für die LRP R1 Raten von 11%-30% dar, mit einem gewichteten Mittel von 21,3%. Für R1 Raten im Stadium $pT2$ und $pT3$ zeigten sich Werte zwischen 7,08%-21,9% und 26,2%-54,6%, mit jeweils einem gewichteten Mittel von 12,4% und 39,2%. Die LRP R1 Raten dieser Untersuchung lagen im Vergleich zu Coelho's Metaanalyse etwas über dem Durchschnitt, was auf die Anfangsphase des Operateurs zurückzuführen sein könnte. Auch die Angaben zur RARP mit R1 Gesamtraten zwischen 9,3%-29,3%, $pT2$ zwischen 5,4%-13% und $pT3$ zwischen 31,9%-45%, sowie das gewichtete Mittel der Gesamt-R1 Rate nach RARP von 13,6% und bezogen auf $pT2$ und $pT3$ von 9,6% und 37,1% sind bei Coelho's Metaanalyse niedriger als in dieser Untersuchung. Dieses kann ebenfalls durch die Lernkurve des Operateurs erklärt werden. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz könnte auch auf Grund von unterschiedlich hohen Anteilen an nerverhaltenden Operationen zwischen den einzelnen Studien sein.⁹¹ Im Review von Ficarra et al.

variierten die R1 Raten nach der RARP zwischen 2%-59%. Die R1 Rate wurde jedoch stark vom Stadium des Tumors beeinflusst. So zeigten sich für ein pT2 Stadium Raten zwischen 4,7%-27% und für ein pT3 Stadium 26%-67%.¹³⁶ In vergleichenden Studien zwischen LRP und RARP sowie bei Analysen, die nur auf den R1 Status des pT2 Stadiums beschränkt waren, konnte kein signifikanter Unterschied bei der Rate des positiven Schnittrandes zwischen den Methoden festgestellt werden.^{63,76,131} Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Parsons et al., die den R1 Status von 13 Studien in einer Metaanalyse untersuchten. Es zeigte sich zwischen RRP, LRP und RARP weder insgesamt noch zwischen den Subgruppen pT2 und pT3 ein signifikanter Unterschied.¹³⁷ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei ausreichender Erfahrung in der jeweiligen Methode die Ergebnisse der Studien darauf hindeuten, dass sich für die R1 Raten der unterschiedlichen Operationstechniken vergleichbar gute Ergebnisse zeigen. In der Phase der Lernkurve ergab sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den R1 Raten, tendenziell zeigten sich jedoch in den begleiteten Anfangsphasen der Operateure etwas bessere R1 Raten bei der RARP (siehe auch Kapitel 6.6.).

Es wurden zusätzlich Kaplan-Meier-Analysen zum Vergleich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit für die LRP und RARP jeweils stratifiziert nach dem R Status durchgeführt. Hierbei zeigte sich für den R1 Status ein statistisch signifikantes Ergebnis, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit bei der LRP von 53,8 Monaten und bei der RARP von 23,1 Monaten (log rank $p=0,001$). Die schlechteren Ergebnisse bei der RARP ergeben sich wie auch bei den anderen stratifizierten Kurven höchst wahrscheinlich aus der signifikant kürzeren Nachbeobachtungszeit und einer eventuell strengeren Nachkontrolle im Follow-up bei der RARP Gruppe. Für den R0 Status ergab sich kein signifikantes Ergebnis (log rank $p=0,052$). Beim R1 Status zeigten sich bei der LRP und bei der RARP während der Beobachtungszeit rezidivfreie Überlebensraten von etwa 89% und 79% und beim R0 Status zeigten sich bei der LRP und RARP Raten von 93% und 95%. Hierbei wiesen Patienten mit einem R1 Status deutlich geringere rezidivfreie Überlebensraten auf. Ähnliche Ergebnisse für LRP und RARP konnten beim Vergleich mit der Literatur beobachtet werden, wobei sich der positive Schnittrand als signifikanter Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben darstellte. So zeigte sich bei Paul et al. für Patienten nach LRP ein signifikanter Unterschied (log rank $p=0,0001$) in der rezidivfreien Überlebensrate nach 5 Jahren mit deutlich besseren Raten bei Patienten mit einem negativen Schnittrand im Vergleich zu Patienten mit einem

positiven Schnittrand, mit 89,0% vs. 56,6%.¹⁰⁵ Suardi et al. zeigten in ihrer Untersuchung zum onkologischen Outcome nach RARP eine rezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren für den R0 und R1 Status von 88% und 74%, hier stellte sich ebenfalls, wie bei Paul et al., (log rank $p=0,01$) eine signifikant schlechtere Überlebensrate für Patienten mit einem R1 Status heraus.¹⁰⁶ In der vorliegenden Untersuchung war der R1 Status kein Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv. In der Literatur finden sich hierfür andere Ergebnisse. So konnte in verschiedenen Studien zum onkologischen Outcome nach LRP der positive Schnittrand als unabhängiger Prädiktor für ein BCR beobachtet werden.^{105,114,138} Ähnliche Ergebnisse stellten sich auch bei Studien zum onkologischen Outcome nach RARP dar, wie z.B. bei Suardi et al. bei denen sich ein signifikantes Ergebnis für den R1 Status in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ergab.¹⁰⁶ Bei Menon et al. zeigte sich der R1 Status als unabhängiger Prädiktor, mit einem 2,43-fach ($p\leq 0,0001$) größerem Risiko für ein BCR im Vergleich zu einem R0 Status.⁷⁸ Grund für die fehlende Bedeutung des Schnittrandes zur Vorhersage eines biochemischen Rezidives in unserer Untersuchung könnte der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum und das damit verbundene niedrige Auftreten an Ereignissen sein.

Bei der Lokalisation des positiven Schnittrandes zeigte sich zwischen LRP und RARP kein signifikanter Unterschied ($p=0,077$). In 21,8% (LRP) und 15,4% (RARP) der Fälle und damit am häufigsten, wurde ein nicht apikal gelegener einzelner positiver Schnittrand beschrieben. Das Vorkommen von positiven Schnitträndern an mehreren Stellen im Präparat lag bei 8,8% (LRP) und 10,1% (RARP). Ein ausschließlich am Apex positiver Schnittrand kam bei 7,6% (LRP) und 3,1% (RARP) vor. Da selten Angaben zur Lokalisation gemacht werden und die Einteilung nicht einheitlich ist, stellt sich ein direkter Vergleich zur Literatur als schwierig dar. In der Studie von Mariano et al. zur LRP war in 49,65% der Fälle ein positiver Schnittrand am Apex zu finden und in 20,27% am Blasenhalss sowie in 30,06% posterolateral.¹³⁹ In der Studie zur RARP von Patel et al. zeigte sich eine Verteilung des R1 Status in 56% posterolateral, 8,5% apikal, 11% multifokal, 8,5% am Blasenhalss und in 4% an den Samenblasen.¹²⁴ Kasraeian et al. verglichen in ihrer Untersuchung die Rate des positiven Schnittrandes zwischen der LRP und RARP; es zeigte sich eine statistisch signifikant höhere R1 Rate am Apex für die LRP und posterolateral für die RARP. Kasraeian et al. geben in ihrem Artikel nach Literaturrecherche den Apex unabhängig davon, ob eine RRP oder LRP angewandt

wurde, als häufigste Lokalisation bei einem positiven Schnittrand an. Im Gegensatz dazu zeigte sich sowohl bei ihrer Untersuchung als auch bei anderen Studien die RARP mit einer geringeren Rate an positiven Schnitträndern am Apex, dafür aber mit einer höheren Rate posterolateral. Die Verteilung der Schnittränder nach RARP könnte sich zum einen auf die Möglichkeit einer dichteren Präparation am neurovaskulären Bündel und daher einer höheren Rate an posterolateral gelegenen R1 Raten begründen, zum anderen jedoch eine erleichterte Präparation apikal, durch eine verbesserte Geschicklichkeit, Präzision und Kontrolle, die durch die RARP ermöglicht wird. Die Angaben in der Literatur mit der etwas geringeren Rate an positiven Schnitträndern am Apex ist vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Untersuchung, in der, wenn auch nicht signifikant, die Rate an positiven Schnitträndern am Apex bei der RARP geringer waren als bei der LRP.^{113,132}

6.5. Funktionelles Outcome

Neben der onkologischen Tumorkontrolle und nach Genesung und Abschluss der Rekonvaleszenz sind die Kontinenz und Potenz ein zentrales Thema für die operierten Patienten, da Impotenz und Inkontinenz die häufigsten postoperativen Folgen darstellen und die Lebensqualität deutlich einschränken können. In der vorliegenden Studie ergab sich für 48,6% (LRP) und 53,0% (RARP) eine präoperative erektile Dysfunktion. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen LRP- und RARP-Gruppe. Der hohe Anteil an Patienten mit einer präoperativen erektilen Dysfunktion ist jedoch ein wichtiger Aspekt, der bei Betrachtung des postoperativen funktionellen Outcomes nicht außer Acht gelassen werden darf.

Vergleicht man Mittelwert und Median der erreichten Punktzahl bei den Fragebögen, lagen die LRP-operierten im Durchschnitt bei einer Punktzahl im IIEF von 17,99 und im Median bei 21 Punkten; die RARP-operierten hatten durchschnittlich eine Punktzahl von 17,96 und lagen im Median bei 20 Punkten. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die postoperativen Fragebögen wurden zum Zeitpunkt 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate zum Ausfüllen an die Patienten versendet. Für die Statistik wurde der beste erreichte Score (Best Score) verwendet. Patienten mit einer Punktzahl von 21-25 wurden als postoperativ potent eingestuft.

Anhand des Fragebogens zeigte sich bei 91,4% (LRP) und 87,2% (RARP) postoperativ eine erektile Dysfunktion, zwischen der LRP- und RARP-Gruppe ergab sich hierbei jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Betrachtet man die durchschnittlich erreichte Punktzahl der Fragebögen, erreichten die Patienten nach LRP eine Punktzahl von 5,73 gegenüber 8,84 Punkten nach RARP. Der Median lag bei 2 (LRP) und 5 (RARP). In dieser Untersuchung zeigte sich zwischen LRP und RARP im Mittelwert und Median ein signifikanter Unterschied ($p=0,0004$; $<p=0,0001$) beim postoperativen IIEF-5 Score, mit einer etwas höheren Punktzahl bei den RARP Patienten. Trotz einer höheren Punktzahl bei den RARP Patienten sind beide Durchschnittswerte weit entfernt von der zu erreichenden Punktzahl für ein potentes Ergebnis. Für die postoperative Erektionsfähigkeit ergibt sich deshalb trotz höherer Punktzahl kein klinisch relevanter Vorteil für die RARP Patienten.

Untersucht man die postoperative Potenz nur bei Patienten, die präoperativ im Fragebogen ein Testergebnis von 21-25 Punkten erreichen konnten und somit als präoperativ potent galten, zeigte sich in der LRP Gruppe ein Anteil von 86,2% mit einer erektilen Dysfunktion.

Von den RARP Patienten, die präoperativ als Potent galten, wiesen 74,7% postoperativ eine erektile Dysfunktion auf.

Es zeichnete sich für die RARP ein leicht besseres Ergebnis bezüglich der postoperativen Potenz ab, welches allerdings kein Signifikanzniveau erreicht hat ($p=0,099$).

Bei Patienten, die bereits präoperativ eine ED aufweisen, ist tendenziell postoperativ eine ED zu erwarten. Interessanterweise zeigte sich bei jeweils 2 LRP und 2 RARP Patienten, die präoperativ im IIEF-5 Score eine Punktzahl <21 hatten, nach nerverhaltender Operation ein postoperatives Testergebnis zwischen 21 und 25 Punkten. Das schlechtere präoperative Testergebnis dieser 4 Patienten könnte durch psychische Aspekte begründet sein, ausgelöst durch die Diagnose Krebs.

Betrachtet man nur die präoperativ potenten Patienten, die eine nerverhaltende Operation hatten, zeigte sich eine Gesamtpotenzrate von 15,5% bei der LRP. Von 58 Patienten mit Nerverhalt hatten 5 einen einseitigen Nerverhalt, von denen kein Patient postoperativ eine suffiziente erektile Funktion erreichte. 52 Patienten hatten einen beidseitigen Nerverhalt, wovon 9 (17,3%) Patienten postoperativ potent waren.

Die Potenzrate bei der RARP, bezogen auf präoperativ potent und nerverhaltend operierte Patienten, lag bei 27,9%. Von den 68 nerverhaltend operierten Patienten

erhielten 10 Patienten einen einseitigen Nerverhalt, wonach 2 (20%) potent waren, und 58 Patienten erhielten einen beidseitigen Nerverhalt, wonach 17 (29,3%) potent waren. Von den 79 präoperativ potenten RARP Patienten waren insgesamt 20 postoperativ immer noch potent, wobei von den 20 postoperativ potenten Männern 19 eine nerverhaltende Operation hatten und ein Patient ohne nerverhaltende Operation trotzdem postoperativ potent war.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden stellte sich auch bei der Untersuchung von nur nerverhaltend und präoperativ potenten Patienten nicht heraus ($p=0,132$), obwohl auch hier die RARP mit einer Potenzrate von 27,9% ein besseres Ergebnis aufwies als die LRP mit 15,5%.

Die Patienten wurden neben den IIEF-5 Fragebögen, auch nach verwendeten Hilfsmitteln zur Erlangung einer Erektion befragt.

Hierbei zeigte sich in der Gruppe der Patienten die postoperativ keine ED hatten ein signifikanter Unterschied zwischen den LRP- und RARP-Patienten bei der Verwendung von Hilfsmitteln ($p=0,027$). Der Anteil der potenten Patienten, die keine Hilfsmittel zur Erlangung oder Erhaltung einer Erektion benötigten, war in der RARP Gruppe mit 52,6% deutlich höher im Vergleich zur LRP Gruppe, bei der nur 27,3% ohne Hilfsmittel eine Erektion erhalten bzw. erreichen konnten. Bei der Verwendung von Hilfsmitteln insgesamt und in der Gruppe der Patienten mit einer ED gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden.

Der Vergleich von postoperativen Potenzraten mit der Literatur ist extrem schwierig, es existieren unterschiedliche Methoden der Datenerfassung in Form von persönlichen Interviews, postalischen oder telefonischen Befragungen, sowie unterschiedliche Fragebögen. Auch die Operationsmethode mit uni-, bilateralem oder gar keinem Nerverhalt und die Verwendung von Medikamenten beeinflussen die Ergebnisse.

Für die LRP zeigten sich im Review von Coelho et al. Potenzraten bei unilateralem Nerverhalt von 13,3%-31% mit einem gewichteten Mittel von 31,1%. Für den bilateralen Nerverhalt zeigte sich bei der LRP eine Rate zwischen 43%-76% mit einem gewichteten Mittel von 54%. Für die RARP zeigten sich bei unilateralem Nerverhalt Potenzraten von 58%-62% und für den bilateralen Nerverhalt von 80,6%-100% mit jeweils einem gewichteten Mittel von 59,9% und 93,5%.⁹¹ In der herangezogenen Literatur zeigten sich deutlich bessere Werte als in der vorliegenden Untersuchung. Gründe dafür könnten sein, dass in der Untersuchung von Coelho et al. nur Studien mit mehr als 250

Patienten einbezogen wurden. Da in unserer Untersuchung die Anfangsphase der Operateure begleitet wurde, könnte dies ein ausschlaggebender Punkt für die schlechteren Potenzraten sein. Außerdem bezieht sich Coelho et al. auf die Potenzrate 12 Monate postoperativ. In dieser Untersuchung war jedoch nicht für alle Patienten der IIEF-5 Score nach 12 Monaten postoperativ vorhanden, da zum einen auch Patienten nach RARP mit in die Untersuchung eingeschlossen wurden, welche am Ende des Beobachtungszeitraumes operiert wurden und zum anderen teilweise keine Daten über die Potenz nach 12 Monaten postoperativ von den Patienten bereit gestellt wurden.

Besonders die Beurteilung der frühen erektilen Funktion ist schwierig, da im Allgemeinen davon ausgegangen werden kann, dass die Erholung der neurovaskulären Bündel zur Versorgung der Schwellkörper etwa 12 bis 18 Monate dauert.^{131,140} Beim Vergleich zwischen LRP und RARP zeigten sich bei Hakimi et al. postoperative Potenzraten nach 12 Monaten von 40% (LRP) und 57,1% (RARP) bei unilateralem Nerverhalt und von 71% (LRP) und 76,5% (RARP) bei bilateralem Nerverhalt. Hakimi et al. nutzten ebenfalls den IIEF-5 Fragebogen. Die Untersuchung bezog sich jedoch auf einen Operateur, der bereits die laparoskopische Operationsmethode als Vorerfahrung hatte als er mit der RARP begann. Obwohl sich bei Hakimi kein signifikanter Unterschied zwischen den Methoden darstellte, zeichnete sich ein Trend zur früheren Rückkehr der Potenz bei der RARP ab, obwohl hier ein Vergleich der letzten 75 LRP, bei einer Vorerfahrung von mehr als 300 LRP Operationen, gegen die ersten 75 RARP durchgeführt wurde.⁶⁴ Auch bei Hakimi et al. zeigten sich deutlich bessere Potenzraten als in der vorliegenden Untersuchung, was jedoch darauf zurück zu führen ist, dass zum einen der Operateur mit Beginn der RARP bereits Erfahrung mit der LRP gesammelt hatte und zum anderen die letzten LRP Operationen herangezogen wurden und nicht der Anfang der Lernkurve für die LRP dargestellt wurde. Somit ist ein direkter Vergleich mit unseren Daten nicht möglich. Eine frühere Rückkehr der Potenz bei der RARP konnten auch Willis et al. in ihrer Untersuchung zeigen. Dieser Vorteil war jedoch nach 12 Monaten nicht mehr statistisch signifikant.⁶² Insgesamt konnten jedoch vergleichende Metaanalysen keinen signifikanten Unterschied zwischen RRP, LRP und RARP feststellen.^{76,91,141} Trotzdem scheint am Anfang der Lernkurve die RARP tendenziell bessere postoperative Potenzraten zu erzielen.

Bezüglich der postoperativen Kontinenz wurden die Patienten in der Nachsorge über Ihren Verbrauch von Vorlagen in 24 Stunden befragt. Patienten die keine oder ein

sogenanntes „safety Pad“ brauchten galten hier per definitionem als kontinent. Patienten, die mehr als eine Vorlage in 24 Stunden gebraucht haben, galten als inkontinent.

Im postoperativen Fragebogen haben 9 LRP und 1 RARP Patient eine Inkontinenz angeben, jedoch keine genauen Angaben über die Anzahl von verbrauchten Vorlagen in 24 Stunden gemacht. Diese 10 Patienten wurden als inkontinent gewertet, für die genaue statistische Auswertung über den Verbrauch an Vorlagen/24h wurden sie jedoch nicht mit einbezogen.

Eine oder keine Vorlage in 24 Stunden brauchten 56,3% der LRP- und 78,5% der RARP-Patienten und galten somit als kontinent. Bei der Auswertung des Verbrauches von Vorlagen/24h zeigte sich, dass 60,0% (LRP) und 78,9% (RARP) 0-1 Vorlage/24h brauchten, 13,3% (LRP) und 10,5% (RARP) brauchten 2 Vorlagen/24h und 26,7% (LRP) und 10,5% (RARP) brauchten mehr als 2 Vorlagen/24h. Hierbei zeigte sich zwischen LRP und RARP, sowohl für die Kontinenz im Allgemeinen als auch beim Verbrauch von Vorlagen/24h ein signifikanter Unterschied mit einem besseren Ergebnis für die RARP Patienten ($p=0,00003$; $p=0,0004$). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der Untersuchung von Trabulsi et al. beobachtet werden. Hier stellte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kontinenzraten nach LRP und RARP mit einem Vorteil für die RARP heraus. Es ergaben sich Kontinenzraten nach 3, 6 und 12 Monaten von 62%, 71% und 82% bei der LRP gegenüber 80%, 91% und 94% bei der RARP ($p=0,02$; $p=0,004$; $p=0,044$). Hierbei waren, wie in unserer Untersuchung, Patienten per definitionem kontinent, die keine oder ein sogenanntes „safety Pad“ in 24 Stunden brauchten. Die Studie von Trabulsi et al. untersuchte die Ergebnisse eines einzelnen Operateurs, der sowohl die LRP als auch die RARP Operationen durchgeführt hatte. Es wurde wie bei den vorliegenden Daten die Anfangsphase der RARP untersucht, wobei die ersten 205 RARP Fälle betrachtet wurden. Anders jedoch als in der vorliegenden Untersuchung wurden diese mit 45 Fällen am Ende der LRP-Erfahrung der Institution verglichen. Obwohl die Anfangsphase der RARP mit den LRP Operationen aus einer Phase mit fortgeschrittener Erfahrung verglichen wurde, zeigte die RARP signifikant bessere Ergebnisse.¹⁴² Ähnlich wie bei Tabulsi et al. untersuchten Hakimi et al. die ersten 75 RARP Operationen und verglichen diese gegen die letzten 75 LRP Operationen bei einer Vorerfahrung von mehr als 300 LRP Operationen. Es zeigten sich bei den Kontinenzraten nach 3, 6 und 12 Monaten, gemessen an der 0-Vorlagen-Definition, vergleichbare Ergebnisse zwischen der LRP und RARP. Die Raten lagen bei

54,5%, 65,3% und 89,3% für die LRP und bei 65,3%, 74,7% und 93,3% für die RARP ($p=0,24$; $p=0,28$; $p=0,56$). Obwohl sich kein signifikanter Unterschied zwischen LRP und RARP feststellen ließ, konnten Hakimi et al. dennoch einen Trend zur schnelleren Rückkehr der Kontinenz nach 3, 6 und 12 Monaten zu Gunsten der RARP beobachten. Dieser Unterschied könnte sich noch deutlicher ausprägen bei zusätzlicher Erfahrung mit der RARP.⁶⁴ Coelho et al. schlossen in ihrem Review bei der Untersuchung der Kontinenzraten 9 LRP und 8 RARP Studien ein. Diese Studien definierten alle den Verbrauch von 0 Vorlagen oder das Nutzen eines sogenannten „safety Pad“ in 24 Stunden als kontinent. Es zeigten sich für die LRP nach 3, 6, 12 und 18 Monaten Kontinenzraten zwischen 51%-76%; 70%-95%; 82,3%-95% und 62,1%-97%. Für die RARP zeigten sich nach 3, 6 und 12 Monaten Kontinenzraten zwischen 47%-93%, 61,9%-97%, und 82,1%-97%. Das gewichtete Mittel der Kontinenzrate nach 12 Monaten lag für die RRP, LRP und RARP bei 79%, 84,8% und 92%, wobei die RARP hierbei gegenüber den anderen beiden Methoden im Vorteil scheint.⁹¹ Die Kontinenzraten im gewichteten Mittel für LRP und RARP zeigten bei Coelho et al. bessere Werte als in der vorliegenden Untersuchung, was sich jedoch aus den unterschiedlichen Untersuchungsansätzen erklären lässt. Ziel dieser Untersuchung war es den Anfang der Lernkurve des jeweiligen Operators zu begleiten, woraus sich die etwas schlechteren Kontinenzraten erklären lassen. Coelho et al. schlossen in ihre Untersuchung nur größere Serien mit mehr als 250 Patienten ein, um die potenzielle Verzerrung der Lernkurve der Chirurgen zu minimieren. Es zeigte sich bei dieser Untersuchung am Anfang der Lernkurve der jeweiligen Operationsmethode ein besseres Ergebnis der Kontinenzrate bei der RARP gegenüber der LRP. Diese Resultate unterstützen auch die Ergebnisse der Literatur, hier zeigten sich bessere Kontinenzraten für die RARP im Vergleich zur LRP und RRP, bzw. ähnliche Kontinenzraten zwischen LRP und RRP.⁹¹

Der direkte Vergleich der Harninkontinenzraten ist schwierig auf Grund von unterschiedlichen Definitionen für Inkontinenz, unterschiedliche Methoden der Datenerhebung, sowie die Länge des Follow-ups. Direkte Vergleiche der Kontinenzergebnisse zwischen LRP und RARP sind bisher nur vereinzelt durchgeführt worden.

Neben dem funktionellen Outcome wurden die Patienten postoperativ anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur Lebensqualität nach der Operation befragt.

Ausgewertet wurden Frage 29 und 30 des Fragebogens, bei der die Patienten postoperativ auf einer Skala von 1-7 (1= sehr schlecht; 7= ausgezeichnet) angeben sollten, wie Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand bzw. Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen würden. Im Durchschnitt betrug die Punktzahl der Patienten bei Frage 29 5,26 (LRP) gegenüber 5,34 (RARP) Punkten und im Median lag die Punktzahl bei 5 (LRP) gegenüber 6 Punkten (RARP). Bei Frage 30 betrug die Punktzahl 5,09 (LRP) gegenüber 5,26 (RARP) und im Median lag die Punktzahl für LRP und RARP bei 5 Punkten. Es zeigte sich zwischen LRP und RARP im Mittelwert und Median für beide Fragen kein signifikanter Unterschied.

6.6. Ergebnisse mit zunehmender Zahl an Operationen: Einfluss auf Operationsdauer, Schnittränder, postoperative Komplikationsrate und Aufenthaltsdauer

Ein häufig diskutierter Punkt der LRP ist die lange Lernkurve und die damit verbundene längere Operationsdauer, höhere Komplikationsrate, sowie schlechteren onkologischen und funktionellen Ergebnissen in der Anfangsphase. Häufig wird bei der RARP von einer kürzeren Lernkurve berichtet, die durch die technischen Vorteile, wie die dreidimensionale vergrößerte Sicht und die 7 Freiheitsgrade der Instrumente, begründet wird. Zur Beurteilung der Operationszeit, Schnittränder, postoperativen Komplikationsrate sowie der Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit der mit der wachsenden Eingriffszahl gewonnen Erfahrung und Verbesserung wurden die Operationen in zeitlicher Reihenfolge mit Hilfe des Operationsdatums in Quartile zusammengefasst. Es wurden vier Blöcke gebildet mit einer Anzahl von 43 Operationen pro Block bei der LRP und 57 Operationen pro Block bei der RARP. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich von gleich großen Gruppen mit der Zensur der letzten 57 RARP Fälle.

Es zeigte sich ohne Zensur der letzten 57 RARP Fälle für den ersten Block eine OP-Dauer im Median von 270 Minuten für die LRP und 297 Minuten für die RARP. Im letzten Block lag die OP-Dauer im Median bei 225 Minuten bei der LRP und 170 Minuten bei der RARP. Beim Vergleich von gleich großen Gruppen und der Zensur der letzten 57 RARP Operationen ergab sich für den ersten Block ein Median von 321 Minuten gegenüber 270 Minuten bei der LRP und im letzten Block lag die OP-Dauer im Median bei 187,5 Minuten (RARP) im Vergleich zu 225 Minuten (LRP).

Zur weiteren Beurteilung der Lernkurve wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Der da Vinci®-Operator (N=227) konnte seine Operationszeit in Bezug auf die durchgeführte Operationsanzahl signifikant ($p=0,0001$) verkürzen, mit einer Reduzierung im Durchschnitt pro Operation um den Faktor 0,866. Betrachtet man bei der Regressionsanalyse eine Fallzahl von 170 Fällen bei der RARP, um eine bessere Vergleichbarkeit gegenüber der LRP zu erzielen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,0001$) mit einer noch steileren Lernkurve und einer Reduzierung der Operationszeit im Durchschnitt pro Operation um den Faktor 1,018. Auch der LRP-Operator konnte seine Operationszeit im Verlauf signifikant ($p=0,0003$) verkürzen und erreichte im Durchschnitt pro Operation eine Verkürzung der Operationszeit um den Faktor 0,296; die Steigerung zeigt sich jedoch nicht so deutlich wie bei dem da Vinci®-Operator. Beide Operateure konnten also im Laufe des Erfassungszeitraumes ihre Operationszeit deutlich verkürzen, wobei der da Vinci®-Operator eine steilere Lernkurve zeigte. Der da Vinci®-Operator konnte seine Operationszeit im Median im Verlauf der ersten zu den letzten 10 Operationen um 59,68% senken, der LRP-Operator um 3,6%. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in anderen Studien. In der Untersuchung von Gumus et al. wurde die Lernkurve der RARP eines Operators ohne laparoskopische Vorerfahrung untersucht. Hierzu wurden 120 Patienten in drei Gruppen zu je 40 Personen eingeteilt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Operationsdauer zwischen den drei Gruppen mit Zeiten von 182, 168 und 139 Minuten ($p=0,001$).⁸² Zieht man zum Vergleich Coelho et al. heran, die in ihrem Review nur größere Serien mit mehr als 250 Patienten einschlossen, um potenzielle Verzerrungen der Lernkurve zu minimieren, lagen die Angaben der Operationszeiten für die RARP zwischen 130-236 Minuten, mit einem gewichteten Mittel von 162,6 Minuten.⁹¹ In der Metaanalyse von Novara et al. finden sich ähnliche Angaben über die Operationsdauer der RARP mit durchschnittlich 152 Minuten.¹²² In dieser Untersuchung konnte eine ähnliche Operationsdauer wie bei größeren Serien von im Median 170 Minuten nach 171 Fällen erreicht werden. Bei Gumus et al. wurde eine durchschnittliche Operationsdauer von 168 Minuten bereits nach den ersten 40 Fällen erreicht.⁸² In der Untersuchung von O'Malley et al. wurde eine Konsolenzeit von 160 Minuten nach etwa 40 Operationen erreicht.¹⁴³ Die höhere Anzahl an Fällen bei der vorliegenden Untersuchung liegt eventuell an den unterschiedlichen Definitionen der Operationsdauer der verschiedenen Studien. Betrachtet man nur die Konsolenzeit der

vorliegenden Daten, so erreichte der Operateur nach 57 Operationen eine Operationsdauer von im Median 165 Minuten.

Vergleicht man die Ergebnisse der Lernkurve der LRP mit der Literatur, zeigen sich ähnliche Verhältnisse wie in unserer Untersuchung. Für die LRP zeigten sich bei Coelho et al. Operationszeiten zwischen 100-266 Minuten mit einem gewichteten Mittel von 205 Minuten. In der vorliegenden Untersuchung konnte der Operateur nach etwa 129 Operationen eine Operationsdauer von 225 Minuten erreichen, was vergleichbar ist mit anderen größeren Serien.⁹¹ In einer Studie von Rodriguez et al. wurde die Lernkurve der LRP eines Operateurs untersucht, der 400 Patienten in 4 Gruppen zu jeweils 100 Patienten einteilte. Bei den ersten 100 Patienten zeigte sich eine durchschnittliche Operationsdauer von 350 Minuten, auf 218, 192 und 223 Minuten. Nach etwa 100 Fällen ist die durchschnittliche Operationsdauer signifikant gesunken und lag etwa bei der durchschnittlichen Operationsdauer größerer Serien.⁶⁹ Auch in der Studie von Vasdev et al. zeigte sich bei der Untersuchung der Lernkurve der LRP anhand von 300 Operationen, durchgeführt von 3 Operateuren, eine signifikante Reduzierung der durchschnittlichen Operationsdauer mit Zeiten von 231, 204 und 181 Minuten.¹⁴⁴ Für die LRP zeichnete sich sowohl in unserer Untersuchung als auch in der Literatur eine längere Lernkurve in Bezug auf die Operationsdauer ab.

Wird die Lernkurve anhand der positiven Absetzungsänderungen bemessen, zeigte sich bei beiden OP-Methoden ein Abfall der R1 Rate, wobei bei der LRP eine steilere Lernkurve zu erkennen war. Bei einer durchgeführten Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho war ein signifikanter Zusammenhang für die LRP zu erkennen (Korrelationskoeffizienten $-0,198$ mit einem $p=0,01$ bei einem Signifikanzniveau von $0,01$), dass mit zunehmender Anzahl an Operationen die Rate an R1 Befunden sinkt. Für die RARP konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, dennoch ergab sich auch bei der RARP mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,040$ ein Trend zur Richtung, dass mit zunehmender Anzahl an Operationen die Anzahl an positiven Schnitträndern abnimmt. Zu beachten ist, dass der LRP-Operateur zwar insgesamt eine steilere Lernkurve aufwies, am Anfang jedoch eine deutlich schlechtere Quote an R1 Befunden hatte. Der LRP-Operateur startete mit einer R1 Rate von etwa $53,3\%$ im ersten Quartil und befand sich erst nach etwa 43 Operationen auf einem ähnlichen Niveau (R1 Rate von $35,7\%$) wie der RARP-Operateur bereits von Beginn an. Diese Aussage spiegelte sich auch bei der Betrachtung der R1 Rate der ersten und letzten 10 Operationen der Operateure

wider. Der LRP-Operateur erzielte im Verhältnis vom Anfang zum Ende eine Verringerung an R1 Befunden um 66,67%. Die R1 Rate der LRP lag bei den ersten 10 Operationen bei 90%, hingegen bei der RARP nur bei 30%. Bei den letzten 10 Operationen lag die R1 Rate der LRP bei 30% und bei der RARP bei 20%. Der RARP-Operateur konnte sowohl bei Zensur der letzten 57 Fälle, als auch bei Einschluss aller 227 Fälle im Verlauf eine Verringerung der R1 Rate um 33,33% erreichen. Die deutlich besser R1 Quote bei der RARP zu Beginn der Lernkurve zeigte sich auch bei der Betrachtung der pT2-R1 Rate in den vier Quartilen mit Raten von 40,7%, 25,9%, 25% und 13,8% (LRP) und 21,4%, 10,3%, 15,8% und 23,3% (RARP N=227) bzw. 17,2% (RARP N=170).

In einer multizentrischen Studie von Secin et al. wurden 8.544 LRP ausgewertet, bei denen 22% positive Schnittränder aufwiesen. Diese waren umso seltener je mehr Erfahrung der Operateur hatte ($p=0,007$). Anhand der Daten wurde eine Lernkurve erstellt, bei der sich eine Verbesserung der R1 Rate bis zu einem Plateau von etwa 200-250 Eingriffen darstellte. Danach flachte die Lernkurve ab, und es zeigten sich nur noch minimale Verbesserungen der R1 Rate.⁶⁸ Bei Rodriguez et al. wurden 400 laparoskopisch operierte Patienten untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Rate an positiven Absetzungsändern nach 200 Fällen. Die R1 Rate lag in Gruppe 1 und 2 bei 28,4% und 31,9%, in Gruppe 3 und 4 bei 11,6% und 11,5% (Gruppe 1&3 $p=0,0044$; Gruppe 1&4 $p=0,0021$).⁶⁹ Betrachtet man in der Literatur die Lernkurve für die RARP, so zeigte sich z.B. bei Gumus et al. ebenfalls eine statistisch signifikante Senkung der positiven Schnittrandrate im Laufe der Lernkurve. Untersucht wurden 120 Patienten. Die R1 Rate lag in der ersten und zweiten Gruppe bei 22% und 17% und in der letzten Gruppe bei 6% ($p=0,03$).⁸² Atug et al. beschrieben ebenfalls die Lernkurve ihrer ersten 100 RARP Fälle. Die R1 Raten in den drei Gruppen lagen bei 45,4%, 21,2% und 11,7%, mit einem statistisch signifikanten Unterschied der R1 Rate zwischen den Gruppen ($p=0,0053$).⁸¹ In der Studie von Gumus et al. erreichte der Operateur nach 80 Patienten eine R1 Rate von 6%, bei Atug et al. zeigte sich nach 66 Patienten eine R1 Rate von 11%, dagegen zeigte sich für die LRP in der Untersuchung von Rodriguez erst nach 200 Patienten eine R1 Rate von 11,6%.^{81,82} In der herangezogenen Literatur zeigten sich für die LRP vergleichbare Werte, für die RARP waren die R1 Raten in der Literatur etwas besser. Dieses könnte sich jedoch aus dem unterschiedlichen Verhältnis der Patienten innerhalb der Studien ergeben haben. Betrachtet man den Gleason Score des Prostatektomiepräparates der vier Gruppen in

der vorliegenden Untersuchung, so zeigte sich ein Anteil von 66,7%, 66,7%, 86% und 80,3% mit einem Gleason Score ≥ 7 , wohingegen der Anteil bei Atug et al. in den drei Gruppen bei 9%, 39,4% und 29,4 % lag und bei Gumus et al. bei 20%, 20% und 17,5%. Vergleicht man den Anteil an Patienten mit einem pathologischen Tumorstadium $\geq pT3$, so zeigte sich bei Atug et al. eine Aufteilung von 21,2%, 12,1% und 17,6%. Im Gegensatz dazu lag der Anteil in dieser Untersuchung in den vier Gruppen bei 26,3%, 31,5%, 33,3%, 23,2% und damit wie beim Gleason Score bei uns etwas höher.^{81,82}

In Bezug auf die Rate der positiven Absetzungsränder am Anfang der Lernkurve scheint sowohl bei Betrachtung der Literatur als auch unserer Ergebnisse, die RARP gegenüber der LRP im Vorteil zu sein.

Untersucht man die Lernkurve anhand der Komplikationsraten zeigte sich für LRP und RARP bei gleich großer Gruppengröße (N=170) im ersten Quartil eine Komplikationsrate von 32,6% und 23,2%, im letzten Quartil von 34,1% und 24,4%. Bei einer durchgeführten Korrelationsanalyse konnte weder für LRP noch für die RARP ein statistisch signifikanter Zusammenhang einer geringeren Komplikationsrate bei steigender Operationserfahrung festgestellt werden. Betrachtet man jedoch die gesamten 227 RARP Fälle, zeigte sich im ersten Quartil eine Komplikationsrate von 22,8% und im letzten eine Rate von 14,3%. Bei der Korrelationsanalyse konnte mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho mit -0,055 ein Zusammenhang festgestellt werden. Mit steigender Anzahl an Operationen traten weniger Komplikationen auf, jedoch ohne Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0,408$).

Bei Rodriguez et al. war für die LRP eine signifikante Senkung der Komplikationsrate nach 100 Operationen zu beobachten. Diese bezog sich jedoch nur auf Komplikationen nach Clavien Grad 2.⁶⁹ Eden et al. berichteten in ihrer Untersuchung der ersten 1000 LRP Fälle über eine Anzahl von etwa 150-200 Operationen, die der Operateur benötigt, bis sich ein Plateau für die Lernkurve der Komplikationsrate einstellt.¹²⁵ Möglicherweise hat sich für die LRP in dieser Untersuchung keine geringere Komplikationsrate im Verlauf eingestellt, da das Patientenkollektiv mit 170 Fällen zu gering war. Betrachtet man die Literatur, so scheint sich erst nach einer höheren Anzahl an durchgeführten Fällen eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate zu ergeben. Zwar zeigte sich bei Rodriguez schon eine signifikante Senkung der Komplikationsrate nach 100 Fällen, diese bezog sich jedoch nur auf Komplikationen nach Clavien Grad 2.

Bei Gumus et al. wurden 120 RARP Patienten untersucht. Diese wurden in drei Gruppen zu jeweils 40 Fällen eingeteilt, die Komplikationsraten lagen hier im Verlauf bei 27,5%, 16% und 10% mit einer signifikanten Abnahme zwischen den Gruppen ($p=0,02$). Komplikationen Clavien Grad 3 und 4 traten bei 7,5%, 5% und 0% auf, und auch hier zeigte sich eine signifikante Verringerung der Komplikationsrate zwischen den Gruppen ($p=0,03$). Es konnte schon eine signifikante Verbesserung innerhalb der ersten 120 Fälle erreicht werden.⁸² Bei Ou et al. ergab sich für die RARP ebenfalls eine signifikante Verringerung der Komplikationen im Laufe der Lernkurve. Untersucht wurden 200 Patienten eingeteilt in vier Gruppen mit je 50 Fällen. Die Komplikationsraten lagen bei 18%, 12%, 18% und 0% ($p<0,001$). Komplikationen Clavien Grad 3 und 4 zeigten sich in 6%, 2%, 4% und 0% ($p=0,017$) der Fälle. Eine signifikante Abnahme der Komplikationsrate stellte sich hier erst nach etwa 150 Fällen ein.⁸⁰ Bei Fischer et al. zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Komplikationsrate nach 200 Operationen.¹⁴⁵ Bei der vorliegenden Untersuchung von 170 RARP Fällen, konnte in der Korrelationsanalyse keine Abnahme der Komplikationsrate bei steigender Operationserfahrung festgestellt werden. Betrachtet man jedoch die gesamten 227 RARP Fälle, stellte sich die Tendenz dar, dass mit steigender Erfahrung die Komplikationsrate geringer wurde. Diese Ergebnisse unterstützen die Angaben der Literatur zur Lernkurve der Komplikationsrate. Der Operateur benötigt bei der RARP im Schnitt eine Erfahrung von etwa 150-200 Operationen, um eine Senkung der Komplikationsrate zu erreichen.

Misst man die Lernkurve der Operationsmethoden an der postoperativen Krankenhausverweildauer, zeigte sich bei der LRP in den vier Quartilen eine mediane Verweildauer von 4, 6, 5 und 4 Tagen. Bei der RARP ($N=227$) lag die mediane postoperative Verweildauer in den ersten beiden Quartilen bei 5 Tagen, in den letzten beiden Quartilen bei 4 Tagen. Betrachtet man im Vergleich zur LRP die RARP mit 170 Fällen und zensiert die letzten 57 Fälle, lag die mediane Aufenthaltsdauer der ersten drei Quartile bei 5 Tagen, im letzten bei 4 Tagen. In einer durchgeführten Korrelationsanalyse für die RARP ($N=227$) zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho $-0,357$ ein Zusammenhang, dass mit steigender Anzahl an Operationen die Patienten eine signifikant kürzere postoperative Krankenhausverweildauer hatten ($p=0,0001$). Bei 170 Fällen und Zensur der letzten 57 RARP Fälle und somit gleich großer Fallzahl wie bei der LRP, bleibt die

Korrelationsanalyse weiterhin statistisch signifikant. Für die LRP konnte ebenfalls eine kürzere Verweildauer mit steigender Operationszahl festgestellt werden, mit einem Korrelationskoeffizienten $-0,078$, der jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,310$). Für LRP und RARP zeigten sich in der herangezogenen Literatur ähnliche Ergebnisse, wobei sich in der Untersuchung von Vasdev et al. für die LRP ein signifikanter Unterschied in der Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen den Gruppen darstellte. Die Aufenthaltsdauer lag bei 5,2 Tagen, 3,7 Tagen und 3,2 Tagen ($p=0,001$).¹⁴⁴ Im Vergleich zu dieser Untersuchung wurden bei Vasdev et al. jedoch fast doppelt so viele Patienten untersucht. Möglicherweise hätte sich bei einem größeren Patientenkollektiv auch in der vorliegenden Untersuchung nicht nur eine Tendenz, sondern ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt.

Für die RARP zeigte sich in der Untersuchung bei Gumus et al. eine Aufenthaltsdauer von 5,1, 4,0 und 3,1 Tagen, mit einer statistisch signifikanten Abnahme der Aufenthaltsdauer ($p=0,005$).⁸² Auch bei Zorn et al., die insgesamt 150 Patienten untersuchten und in drei Gruppen zu je 50 Fällen eingeteilt haben, zeigte sich eine signifikante Abnahme der Krankenhausverweildauer. Die Aufenthaltsdauer der drei Gruppen lag bei 1,8 Tagen, 1,4 Tagen und 1,19 Tagen ($p<0,001$).¹⁴⁶ Bei der RARP ergaben sich bei den vorliegenden Daten sowohl bei 170, als auch bei 227 Patienten statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich einer kürzeren Aufenthaltsdauer bei zunehmender Erfahrung des Operateurs und auch in der herangezogenen Literatur zeigte sich bei Patientenkollektiven mit 120 und 150 Patienten eine signifikante Abnahme der Krankenhausverweildauer. Hingegen war in der vorliegenden Untersuchung bei den 170 LRP Patienten nur eine Tendenz der kürzeren Aufenthaltsdauer bei steigender Erfahrung zu erkennen, jedoch ohne Signifikanz. Diese Erkenntnisse unterstützen die Ergebnisse der herangezogenen Literatur. Hier zeigte sich bei Vasdev et al. eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer, jedoch erst nach 200 Fällen. Scheinbar hat die RARP hier eine kürzere Lernkurve.

Die teilweise deutlich kürzere Aufenthaltsdauer der Studien ergibt sich aus den unterschiedlichen Gesundheitssystemen. Patienten in den USA haben eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 2-3 Tagen, während in Europa die Aufenthaltsdauer bei 5-7 Tagen liegt.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Untersuchung für die Operationsdauer, die R1 Rate und die Krankenhausverweildauer eine steilere Lernkurve für die RARP im Vergleich zur LRP.

Die in der Studie untersuchten Daten unterliegen jedoch der Beeinflussung durch verschiedene Variablen. So ist z.B. die Lernkurve eines Chirurgen nicht unbedingt von einem anderen Chirurgen ähnlich reproduzierbar, da der Faktor der individuellen Leistung ebenfalls eine Rolle spielt. Die Ergebnisse der Arbeit sollten daher kritisch und mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden und möglichst in einer multizentrischen Studie mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

7. Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; 2010:72-5.*
2. *Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.*
3. *Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. Mol Nutr Food Res 2009;53:171-84.*
4. *Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.*
5. *Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004;101:2371-490.*
6. *Siesling S, van Dijck JA, Visser O, Coebergh JW, Registry WGoTNC. Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998. Eur J Cancer 2003;39:2521-30.*
7. *Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:3367-71.*
8. *Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337-47.*
9. *Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet 1992;339:887-9.*

10. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999;354:975-8.
11. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
12. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6.
13. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:414-28.
14. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10:245-51.
15. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-87.
16. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:145-51.
17. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
18. Siewert JR, Rothmund M. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. 3. Aufl.. ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
19. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619-33.
20. Hautmann R, Huland H. *Urologie*. 3., überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.

21. Lue TF. Neurogenic erectile dysfunction. *Clin Auton Res* 2001;11:285-94.
22. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-6.
23. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, et al. Trends in distribution and prognostic significance of Gleason grades on radical retropubic prostatectomy specimens between 1989 and 2001. *Cancer* 2006;106:2630-5.
24. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
25. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.
26. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
27. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-9.
28. Helpap B, Koch V. Histological and immunohistochemical findings of prostatic carcinoma after external or interstitial radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:608-14.
29. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
30. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1506-9.
31. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70-4.

32. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. Fam Pract* 1999;16:621-6.
33. Mistry K, Cable G. *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract* 2003;16:95-101.
34. Haas GP, Montie JE, Pontes JE. *The state of prostate cancer screening in the United States. Eur Urol* 1993;23:337-47.
35. Catalona WJ. *Screening for prostate cancer. Early screening is important despite lack of data from trials. BMJ* 1997;315:187.
36. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al. *Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. J Urol* 1998;159:899-903.
37. Hautmann R, Huland H. *Urologie. 3., überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.*
38. Yamamoto S, Maruyama T, Kondoh N, et al. *Diagnostic efficacy of free to total ratio of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen velocity, singly and in combination, in detecting prostate cancer in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/ml. Int Urol Nephrol* 2008;40:85-9.
39. Carter HB, Pearson JD. *PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. Urol Clin North Am* 1993;20:665-70.
40. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. *Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. J Urol* 1996;155:1336-9.
41. Miller K, Beyersdorff D, Enders P. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Diagnostik und Stadieneinteilung. 2009 Version 1.03, März 2011:52-3.*

42. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16:1875-83.
43. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
44. Weißbach L, Böhmer D, Höcht S, Lümmer G, Machtens S. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie; 2009 Version 1.03, März 2011:72-136.
45. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
46. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
47. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
48. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910-4.
49. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *J Urol* 2002;168:914-21.
50. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravescical technique report on 20 cases. 1945. *J Urol* 2002;167:976-9; discussion 80.
51. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:788-93.

52. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979;121:198-200.
53. Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC. Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. *J Urol* 1987;138:823-7.
54. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004;172:2227-31.
55. Graefen M, Walz J, Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49:38-48.
56. Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol* 2006;50:711-8; discussion 8-20.
57. Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int* 2001;87:61-5.
58. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854-7.
59. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol* 1999;36:14-20.
60. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003;169:1261-6.
61. Lein M, Stibane I, Mansour R, et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-

experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006;50:1278-82; discussion 83-4.

62. Willis DL, Gonzalgo ML, Brotzman M, Feng Z, Trock B, Su LM. Comparison of outcomes between pure laparoscopic vs robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a study of comparative effectiveness based upon validated quality of life outcomes. *BJU Int* 2012;109:898-905.

63. Rozet F, Jaffe J, Braud G, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007;178:478-82.

64. Hakimi AA, Blitstein J, Feder M, Shapiro E, Ghavamian R. Direct comparison of surgical and functional outcomes of robotic-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: single-surgeon experience. *Urology* 2009;73:119-23.

65. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, König F, Aedtner B, Dorschner W. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol* 2002;20:48-55.

66. Stolzenburg JU, Truss MC, Rabenalt R, et al. [Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Results after 300 procedures]. *Urologe A* 2004;43:698-707.

67. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:475-80.

68. Secin FP, Savage C, Abbou C, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010;184:2291-6.

69. Rodriguez AR, Rachna K, Pow-Sang JM. Laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: impact of the learning curve on perioperative outcomes and margin status. *JSLs* 2010;14:6-13.

70. Siemer S, Stöckle M. [Robotic medicine in Germany: quo vadis?]. *Urologe A* 2011;50:928-31.
71. Stöckle M, Siemer S. [Robot-assisted (da Vinci) laparoscopy: the beginning of a new era in operative urology?]. *Urologe A* 2008;47:409-10, 12-3.
72. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408-10.
73. Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Rocco B, Patel MB, Patel VR. Robotic-assisted radical prostatectomy: a review of current outcomes. *BJU Int* 2009;104:1428-35.
74. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-30.
75. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405-17.
76. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037-63.
77. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013.
78. Menon M, Bhandari M, Gupta N, et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *Eur Urol* 2010;58:838-46.
79. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59:702-7.

80. Ou YC, Yang CR, Wang J, et al. The learning curve for reducing complications of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy by a single surgeon. *BJU Int* 2011;108:420-5.
81. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2006;49:866-71; discussion 71-2.
82. Gumus E, Boylu U, Turan T, Onol FF. The learning curve of robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2011;25:1633-7.
83. Philippou P, Waine E, Rowe E. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open: comparison of the learning curve of a single surgeon. *J Endourol* 2012;26:1002-8.
84. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
85. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83.
86. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
87. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
88. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.

89. Morgan M, Smith N, Thomas K, Murphy DG. Is Clavien the new standard for reporting urological complications? *BJU Int* 2009;104:434-6.
90. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
91. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24:2003-15.
92. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Buse S, Haferkamp A, Djakovic N, Hohenfellner M. Survival in prostate cancer patients \geq 70 years after radical prostatectomy and comparison to younger patients. *World J Urol* 2009;27:637-42.
93. Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, Peck HJ, Trock BJ, Gonzalzo ML. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1933-7; discussion 7-8.
94. Malaeb BS, Rashid HH, Lotan Y, et al. Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol* 2007;25:291-7.
95. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009;182:2242-8.
96. Masuda H, Fukushima H, Kawakami S, et al. Impact of advanced age on biochemical recurrence after radical prostatectomy in Japanese men according to pathological stage. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:410-6.
97. Kim JK, Cho SY, Jeong CW, et al. Patients aged more than 70 had higher risk of locally advanced prostate cancers and biochemical recurrence in Korea. *BJU Int* 2012;110:505-9.

98. Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, et al. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology* 2005;66:1060-5.
99. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:486-501.
100. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 2007;298:2275-80.
101. Sundi D, Reese AC, Mettee LZ, Trock BJ, Pavlovich CP. Laparoscopic and Robotic Radical Prostatectomy Outcomes in Obese and Extremely Obese Men. *Urology* 2013.
102. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. The impact of comorbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156:127-32.
103. Wirth M, Fröhner M. [The significance of comorbidity and age in radical prostatectomy]. *Urologe A* 2004;43:935-41.
104. Berglund A, Garmo H, Tishelman C, Holmberg L, Stattin P, Lambe M. Comorbidity, treatment and mortality: a population based cohort study of prostate cancer in PCBaSe Sweden. *J Urol* 2011;185:833-9.
105. Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, et al. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. *Eur Urol* 2010;57:267-72.
106. Suardi N, Ficarra V, Willemsen P, et al. Long-term biochemical recurrence rates after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of a single-center series of patients with a minimum follow-up of 5 years. *Urology* 2012;79:133-8.

107. Okegawa T, Kato M, Nutahara K, Higashihara E. Prognostic value of three molecular forms of prostate-specific antigen ratios in patients with prostate adenocarcinoma. *Urology* 2001;57:936-42.
108. Wenske S, Korets R, Cronin AM, et al. Evaluation of molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Cancer* 2009;124:659-63.
109. Steuber T, Vickers AJ, Serio AM, et al. Comparison of free and total forms of serum human kallikrein 2 and prostate-specific antigen for prediction of locally advanced and recurrent prostate cancer. *Clin Chem* 2007;53:233-40.
110. Eden CG, Moon DA. Laparoscopic radical prostatectomy: minimum 3-year follow-up of the first 100 patients in the UK. *BJU Int* 2006;97:981-4.
111. Touijer K, Secin FP, Cronin AM, et al. Oncologic outcome after laparoscopic radical prostatectomy: 10 years of experience. *Eur Urol* 2009;55:1014-9.
112. Liss MA, Lusch A, Morales B, et al. Robot-assisted radical prostatectomy: 5-year oncological and biochemical outcomes. *J Urol* 2012;188:2205-10.
113. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Zagaja GP, Shalhav AL. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol* 2007;51:755-62; discussion 63.
114. Busch J, Stephan C, Herold A, et al. Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience. *BJU Int* 2012;110:E985-90.
115. Sharma NL, Papadopoulos A, Lee D, et al. First 500 cases of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy from a single UK centre: learning curves of two surgeons. *BJU Int* 2011;108:739-47.
116. Murphy DG, Kerger M, Crowe H, Peters JS, Costello AJ. Operative details and oncological and functional outcome of robotic-assisted laparoscopic radical

prostatectomy: 400 cases with a minimum of 12 months follow-up. Eur Urol 2009;55:1358-66.

117. *Park JW, Won Lee H, Kim W, et al. Comparative assessment of a single surgeon's series of laparoscopic radical prostatectomy: conventional versus robot-assisted. J Endourol 2011;25:597-602.*

118. *Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, et al. Comparisons of the Perioperative, Functional, and Oncologic Outcomes After Robot-Assisted Versus Pure Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy. Eur Urol 2012.*

119. *Goeman L, Salomon L, La De Taille A, et al. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to a prospective evaluation of 550 patients. World J Urol 2006;24:281-8.*

120. *Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, et al. Categorisation of complications of endoscopic extraperitoneal and laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy. World J Urol 2006;24:88-93.*

121. *Constantinides CA, Tyritzis SI, Skolarikos A, Liatsikos E, Zervas A, Deliveliotis C. Short- and long-term complications of open radical prostatectomy according to the Clavien classification system. BJU Int 2009;103:336-40.*

122. *Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012;62:382-404.*

123. *Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 2006;175:541-6; discussion 6.*

124. *Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. BJU Int 2007;99:1109-12.*

125. Eden CG, Neill MG, Louie-Johnsun MW. The first 1000 cases of laparoscopic radical prostatectomy in the UK: evidence of multiple 'learning curves'. *BJU Int* 2009;103:1224-30.
126. Shikanov SA, Zorn KC, Zagaja GP, Shalhav AL. Trifecta outcomes after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2009;74:619-23.
127. Engel JD, Kao WW, Williams SB, Hong YM. Oncologic outcome of robot-assisted laparoscopic prostatectomy in the high-risk setting. *J Endourol* 2010;24:1963-6.
128. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Trifecta outcomes after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107:100-4.
129. Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, et al. Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *World J Urol* 2009;27:599-605.
130. Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int* 2011;107:1956-62.
131. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int* 2005;96:39-42.
132. Kasraeian A, Barret E, Chan J, et al. Comparison of the rate, location and size of positive surgical margins after laparoscopic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;108:1174-8.
133. Chang CM, Moon D, Gianduzzo TR, Eden CG. The impact of prostate size in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005;48:285-90.
134. Link BA, Nelson R, Josephson DY, et al. The impact of prostate gland weight in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2008;180:928-32.

135. Zorn KC, Orvieto MA, Mikhail AA, et al. Effect of prostate weight on operative and postoperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2007;69:300-5.
136. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W. Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. *Eur Urol* 2007;51:45-55; discussion 6.
137. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology* 2008;72:412-6.
138. Hara I, Kawabata G, Tanaka K, et al. Oncological outcome of laparoscopic prostatectomy. *Int J Urol* 2007;14:515-20.
139. Mariano MB, Tefilli MV, Fonseca GN, Goldraich IH. Laparoscopic radical prostatectomy: 10 years experience. *Int Braz J Urol* 2009;35:565-71; discussion 71-2.
140. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:58-61.
141. Berryhill R, Jhaveri J, Yadav R, et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology* 2008;72:15-23.
142. Trabulsi EJ, Zola JC, Gomella LG, Lallas CD. Transition from pure laparoscopic to robotic-assisted radical prostatectomy: a single surgeon institutional evolution. *Urol Oncol* 2010;28:81-5.
143. O'Malley PJ, Van Appledorn S, Bouchier-Hayes DM, Crowe H, Costello AJ. Robotic radical prostatectomy in Australia: initial experience. *World J Urol* 2006;24:165-70.
144. Vasdev N, Kass-Iliyya A, Patel A, et al. Developing a laparoscopic radical prostatectomy service: defining the learning curve. *J Endourol* 2012;26:903-10.

145. Fischer B, Engel N, Fehr JL, John H. Complications of robotic assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;26:595-602.

146. Zorn KC, Orvieto MA, Gong EM, et al. Robotic radical prostatectomy learning curve of a fellowship-trained laparoscopic surgeon. *J Endourol* 2007;21:441-7.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Maria Witzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lernkurvenvergleich radikale Prostatektomie da Vinci® vs. Laparoskopisch: Komplikationsraten und chirurgisches sowie funktionelles Outcome an der Charité Urologie Berlin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Eva Maria Witzel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Poster im Rahmen des 6. Nordkongress Urologie:

Weikert S., Busch J.F., Witzel E., Peters R., Erber B., Klopf C., Magheli A., Miller K., „Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP) versus laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP): Vergleich zweier Lernkurven“, 6. Nordkongress Urologie, 10.-12.-05.2012.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Daten der Patienten, die in der Urologie Charité Mitte eine roboter-assistierte radikale Prostatektomie erhielten, welche im Zeitraum zwischen 2010-2012 durchgeführt wurde, Pflege der Datenbank.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich während dieser Arbeit begleitet und fachliche sowie seelische Unterstützung geleistet haben.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Steffen Weikert für die Überlassung des interessanten Themas und der Möglichkeit, meine Arbeit, an der Klinik für Urologie der Charité anfertigen zu können.

Einen besonderen Dank möchte ich an Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Ahmed Magheli richten, für seine ausgezeichnete Betreuung und Hilfe während der Durchführung dieser Dissertation.

Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Jonas Busch bin ich zu tiefem Dank verpflichtet für seine hervorragende Betreuung, immer hilfreiche Unterstützung und große Mühe sowie ein offenes Ohr das er mir zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit geschenkt hat.

Des Weiteren danke ich Herrn Markus Loos für seine Hilfe bei technischen Fragen und dem Team der Urologie Charité Mitte für die immerwährend freundliche Zusammenarbeit während der Datenerfassung. Gerne möchte ich an dieser Stelle auch meinen Mitdoktoranden danken für die schöne und lustige Zeit, hier sei besonders Herr Christian Lindauer erwähnt.

Frau Juana Schulze möchte ich für Ihre Korrekturvorschläge, Anregungen und Ratschläge danken.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich auch an meine Familie aussprechen.

Ich danke meiner Mutter, Frau Gabriele Witzel, die mir in allen meinen Vorhaben zur Seite steht und mich unentwegt bestärkt, motiviert und an mich glaubt und meinem Vater, Herrn Prof. Dr. med. Lothar Witzel, für seine Motivation, die Förderung meiner Interessen und die finanzielle Unterstützung in allen Lebenslagen.

Ich möchte meinen Geschwistern, Frau Dr. med. Angelika Witzel-Heimlich und Herrn Stefan Witzel, danken die mich immer motivieren und für mich da sind.

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Herrn Michael Lasius, der mir stets Rückhalt, seine vollste Unterstützung und Verständnis entgegen gebracht hat, mir zu jeder Zeit viel Kraft gegeben hat und mich in meinen Plänen immer unterstützt.