

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

DISSERTATION

Onkologischer Vergleich der offenen und laparoskopisch  
radikalen Prostatektomie an zwei Kohorten der Charité Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franz-Martin Wundrack

aus Halle/Saale

Datum der Promotion: 11.12.2015

1	Einleitung.....	7
1.1	Epidemiologie.....	7
1.2	Anatomie der Prostata.....	9
1.3	Pathogenese des Prostatakarzinoms.....	10
1.4	Ätiologie des Prostatakarzinoms .....	11
1.5	Klinik des Prostatakarzinoms .....	13
1.6	Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	13
1.6.1	Digital-rektale Untersuchung (DRU) .....	14
1.6.2	Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	14
1.6.3	PSA-Test.....	15
1.6.4	Stanzbiopsie der Prostata.....	16
1.6.5	Bildgebende Verfahren und Lymphknoten-Staging .....	17
1.7	Einteilung der Tumorstadien des Prostatakarzinoms.....	18
1.8	Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms .....	20
1.9	Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	22
2	Material und Methoden .....	23
2.1	Studienpopulation.....	23
2.2	Datenerfassung.....	24
2.3	Statistische Datenauswertung.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Deskriptive Auswertung.....	31
3.1.1	Präoperative Parameter .....	31
3.1.2	Perioperative Parameter .....	35
3.1.3	Histopathologische Parameter .....	38
3.1.4	Postoperative Parameter .....	41
3.1.5	Nachsorge Parameter.....	43
3.2	<i>Kaplan-Meier</i> -Überlebenszeitanalysen zum rezidivfreien Überleben.....	46
3.2.1	Rezidivfreies Überleben - allgemeine Betrachtung.....	46
3.2.2	Rezidivfreies Überleben - BMI in kg/m <sup>2</sup> .....	47
3.2.3	Rezidivfreies Überleben - <i>D'Amico</i> -Risikoklassifizierung.....	49
3.2.4	Rezidivfreies Überleben - nervenschonende Operation .....	52
3.2.5	Rezidivfreies Überleben - pelvine Lymphadenektomie.....	53
3.2.6	Rezidivfreies Überleben - <i>Gleason-Score</i> postoperativ .....	55
3.2.7	Rezidivfreies Überleben - pathologisches Tumorstadium.....	57

3.3	Prädiktorenanalyse mittels univariater und multivariater Cox-Regression .....	61
3.3.1	Univariate Cox-Regreſsionsanalysen .....	61
3.3.2	Multivariate Cox-Regreſsionsanalysen .....	63
4	Diskussion .....	66
4.1	Vergleichbarkeit der Kohorten .....	66
4.2	Analyse präoperativer Parameter .....	66
4.3	Analyse intraoperativer Parameter .....	73
4.4	Analyse histopathologischer Parameter .....	74
4.5	Analyse postoperativer Parameter .....	78
4.6	<i>Follow-Up</i> -Zeitraum und biochemische Tumorrezidivrate nach <i>Kaplan-Meier</i> ... 81	
4.7	Cox-Regreſsionsanalysen für Prädiktoren des biochemischen Tumorrezidivs .88	
4.8	Limitierung der Arbeit .....	91
4.9	Abschließende Betrachtung .....	92
5	Literaturverzeichnis .....	94
6	Eidesstattliche Versicherung .....	102
7	Curriculum Vitae .....	103
8	Danksagung .....	105

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index in kg/m <sup>2</sup>
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
BPH	benigne Prostatahyperplasie
DRU	Digitale rektale Untersuchung
HR	Hazard Ratio
IgeL	individuelle Gesundheitsleistung
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LK	Lymphknoten
LRP	laparoskopische radikale Prostatektomie
MCU	Miktionszystourethrogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
pLA	pelvine Lymphadenektomie
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R	Resektionsrand
RALP	roboter-assistierte laparoskopische radikale Prostatektomie
RP	radikale Prostatektomie
RRP	retropubische radikale Prostatektomie
TNM	Tumorklassifikation der WHO
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata

## Abstrakt Deutsch

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die weltweit zweithäufigste maligne Tumorerkrankung und fünfhäufigste Todesursache des Mannes. Die radikale Prostatektomie (RP), als eine etablierte Therapie lokal begrenzter PCa, zeigt geringe Progressionsraten und Metastasenbildung sowie sehr gute tumorspezifische- und Gesamtüberlebensraten neben alternativen Behandlungskonzepten wie Strahlentherapie und abwartendem Verhalten (*Watchful Waiting*).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist ein onkologischer Vergleich von radikal retropubischer (RRP) und konventionell laparoskopischer (LRP) Operationstechnik der radikalen Prostatektomie (RP) zur Evaluation von Vorteilen eines der praktizierten Verfahren. In der Literatur liefern die etablierten RP-Verfahren untereinander äquivalente Ergebnisse. Die Studienpopulation umfasst 729 RRP- und 1019 LRP-Patienten. Das mittlere *Follow-Up* beträgt 30,6 (RRP) und 45,5 (LRP) Monate. Zielparameter der Analyse ist postoperativ das rezidivfreie Überleben mittels *Kaplan-Meier*-Berechnung sowie uni- und multivariater *Cox*-Regression.

Die Auswertung der *Kaplan-Meier*-Analysen ergibt vergleichbare Resultate für beide Operationsverfahren. Signifikante Vorteile ( $p < 0,05$ ) im rezidivfreien Überleben zeigen sich für die LRP bei den Subgruppen BMI-Wert  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , *D'Amico*-Risikoklassifizierung *High*, postoperativer *Gleason*-Grad = 7 und nervenschonende Operationsweise. Unberücksichtigt bleibt hierbei das in dieser Arbeit identifizierte höhere Komplikationsrisiko für die LRP.

In der multivariaten *Cox*-Regression (prä- und postoperatives Modell) ist kein signifikanter Einfluss einer Operationstechnik auf das Tumorrezidivrisiko feststellbar. Vielmehr konnten das pathohistologische Tumorstadium und der Differenzierungsgrad des Tumors (nach *Gleason*) und damit die Aggressivität des Tumors als entscheidende Prädiktoren für ein Tumorrezidiv nachgewiesen werden.

Damit bestätigt die hier vorliegende Arbeit die vorhandene Literatur und identifiziert RRP sowie LRP als äquivalent gute Operationsverfahren der radikalen Prostatektomie mit onkologisch gleichwertigen Ergebnissen.

## Abstract English

Prostate cancer (PCa) is the second most common malignant tumour of the man and the fifth leading cause of death. Radical prostatectomy (RP) is an established treatment for local prostate cancer with low progression rates and metastasis as well as good cancer specific and overall survival rates besides alternative treatment approaches such as radiotherapy and watchful waiting.

The presented work is an oncological comparison of radical retropubic (RRP) and conventional laparoscopic (LRP) technique of radical prostatectomy (RP) to evaluate advantages of existing methods. Different studies show equivalent oncological results for the established RP procedures. This study population consists of 729 patients undergoing RRP and 1019 patients undergoing LRP with a mean follow-up of 30.6 (RRP) and 45.5 (LRP) months. Target parameters of the analysis are post-operative recurrence-free survival rates using Kaplan-Meier as well as univariate and multivariate Cox analyses.

The evaluation of the Kaplan-Meier analysis provides similar results for both surgical approaches. Significant advantages in recurrence-free survival rates are shown for LRP in few subgroups such as BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, D'Amico classification high risk, postoperative Gleason score = 7 and nerve sparing. Nevertheless, it has to be mentioned that for LRP higher rate of complications has been reported.

Multivariate Cox regression (pre- and post-operative model) shows no significant influence of surgical technique on tumour recurrence rates. Finally pathological tumour stage and Gleason grading and therefore the aggressiveness of the tumour could be detected as predictors of tumour recurrence.

Therefore the presented work confirms the existing literature and identifies RRP and LRP as comparable successful surgical techniques for radical prostatectomy with equivalent oncological results.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Prostatakarzinome sind weltweit die zweithäufigsten malignen Tumorerkrankungen sowie die fünfthäufigste Todesursache des Mannes. Weltweit erkrankten 2012 schätzungsweise 1,1 Millionen Männer neu am Prostatakarzinom (PCa). Von allen weltweit betroffenen Patienten starben im Jahre 2012 ca. 307.500 an den Folgen dieser Tumorerkrankung. Prävalenz, Inzidenz- und Mortalitätsrate variieren erheblich zwischen den unterschiedlichen Ethnien und dem Entwicklungsniveau der Herkunftsländer [1-3]. So war die Inzidenzrate weltweit in den entwickelten Ländern (*More developed countries*, MDC [4], Industrieländer) mit 758.700 Fällen im Jahr 2012 mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu den weniger entwickelten Ländern (*Less developed countries*, LDC [4], Entwicklungsländer) mit 353.000 Inzidenzen [5]. Ältere Statistiken von 2008 zeigten sogar Unterschiede um mehr als den Faktor fünf zwischen MDC (766.000 Patienten) und LDC (132.000 Patienten) [1, 2]. Für die jährliche Mortalitätsrate resultierten im Jahr 2012 höhere Werte in den LDC (165.000) gegenüber den MDC (142.000). In der Mortalitätsrate vollzieht sich gegenwärtig eine Trendumkehr. In älteren Statistiken von 2008 verstarben noch mehr Patienten in den MDC (179.000) gegenüber den LDC (79.000) [1, 2]. Die höheren Inzidenzraten der weiter entwickelten Länder lassen sich vor allem auf eine flächendeckende frühe Vorsorgeuntersuchung mittels digital-rektaler Tastuntersuchung (DRU), PSA-Wert-Kontrollen und transrektalen Stanzbiopsien zurückführen [5, 6]. Auch bei der ethnischen Herkunft zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich der altersstandardisierten Inzidenz pro 100.000 Einwohner. So finden sich die höchsten Raten bei Australiern und Neuseeländern (111,6), Nordamerikanern (97,2) sowie in West- (94,9) bzw. Nordeuropa (85,0). Gleichzeitig zeigen sich erhöhte Inzidenzraten bei der Bevölkerung im südlichen Teil Afrikas (61,8), in der Karibik (79,8) und in Südamerika (60,1). Im asiatischen Raum (9,4) ist das PCa weit weniger verbreitet [5, 7].

In Europa existiert ein Nord-Süd-Gefälle mit höheren Inzidenzraten in skandinavischen Ländern und niedrigeren Inzidenzraten im Mittelmeerraum [8]. Ursache dafür scheint die unterschiedliche Verteilung der UV-Strahlung zu sein, wobei es vor allem in

Nordeuropa in den Wintermonaten zu einer verminderten Vitamin-D-Synthese kommt, von der man annimmt, dass sie das Risiko für ein PCa erhöht [9].

In Deutschland wurden im Jahr 2010 65830 Patienten mit PCa neu diagnostiziert, 12676 Patienten starben an den Folgen der Erkrankung. Das PCa ist damit in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung des Mannes und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate hat in Deutschland bis 2003 stetig zugenommen, bewegt sich seitdem aber auf einem konstanten Level [10]. Demgegenüber steht eine leicht rückläufige Sterberate seit Mitte der 1990er Jahre [11].

In den industrialisierten Ländern nimmt durch die angebotenen Vorsorgeuntersuchungen der Anteil diagnostizierter Prostatakarzinome zu, die noch auf das Organ begrenzt sind (Stadium T1 & T2). Gleichzeitig sinkt durch das Krebscreening das Diagnosealter der Patienten [5, 12]. Brawley et al. konnten eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts in der US-Bevölkerung um drei Jahre zeigen, bedingt durch die Einführung des PSA-Screening zu Beginn der 1990er Jahre [13]. Andere Studien zeigen sogar eine Vorverlegung um 4 - 8 Jahre [14].

Trotzdem ist das PCa eine Erkrankung des alternden Mannes. Bei 75 Prozent der Patienten wird die Erkrankung erst nach dem 65. Lebensjahr diagnostiziert [15]. Eine 1993 veröffentlichte Studie aus Detroit, USA, an 600 Patienten zeigt ein 30%iges Karzinomrisiko für Männer in der dritten Lebensdekade, 50 % Karzinomrisiko für Männer in der 5. Lebensdekade und ein mehr als 75%iges Risiko für Männer über 85 Jahren [16].

Obduktionsstudien von Breslow et al. und Hølund et al. haben gezeigt, dass bis zu 80 Prozent der über 70-jährigen ein PCa besitzen, das zu Lebzeiten nie symptomatisch geworden ist [17, 18]. Prostatakarzinome, die erst bei der Obduktion des Patienten identifiziert werden, bezeichnet man nach Mostofi et al. als latente PCa. Durch Vorsorgeuntersuchungen diagnostizierte, bioptisch-gesicherte Tumoren werden als manifeste Prostatakarzinome bezeichnet. Davon abzugrenzen ist das inzidentelle PCa, das im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) bei benigner Prostatahyperplasie zufällig entdeckt wird. Von einem okkulten PCa spricht man, wenn Symptome durch die Metastasen manifest werden (z.B. Wirbelkörperschmerzen als Zeichen einer Knochenmetastasierung), nicht aber durch den Primärtumor [19].

## 1.2 Anatomie der Prostata

Die Prostata oder auch Vorsteherdrüse ist die größte akzessorische Drüse des Mannes. Sie ist ca. 3 cm lang, 4 cm breit und 2 cm dick und entspricht damit der Größe einer Kastanie. Ihre äußere Form ähnelt einem auf dem Kopf stehenden Kegel. Das Gewicht beträgt im Mittel 20 - 25 g, wobei Größe und Gewicht des Organs stark variabel sind. Bei der Prostata können nach Lowsely et al. fünf Lappen unterschieden werden: zwei Seitenlappen, ein Vorder- sowie ein Mittel- und ein Hinterlappen [20, 21].

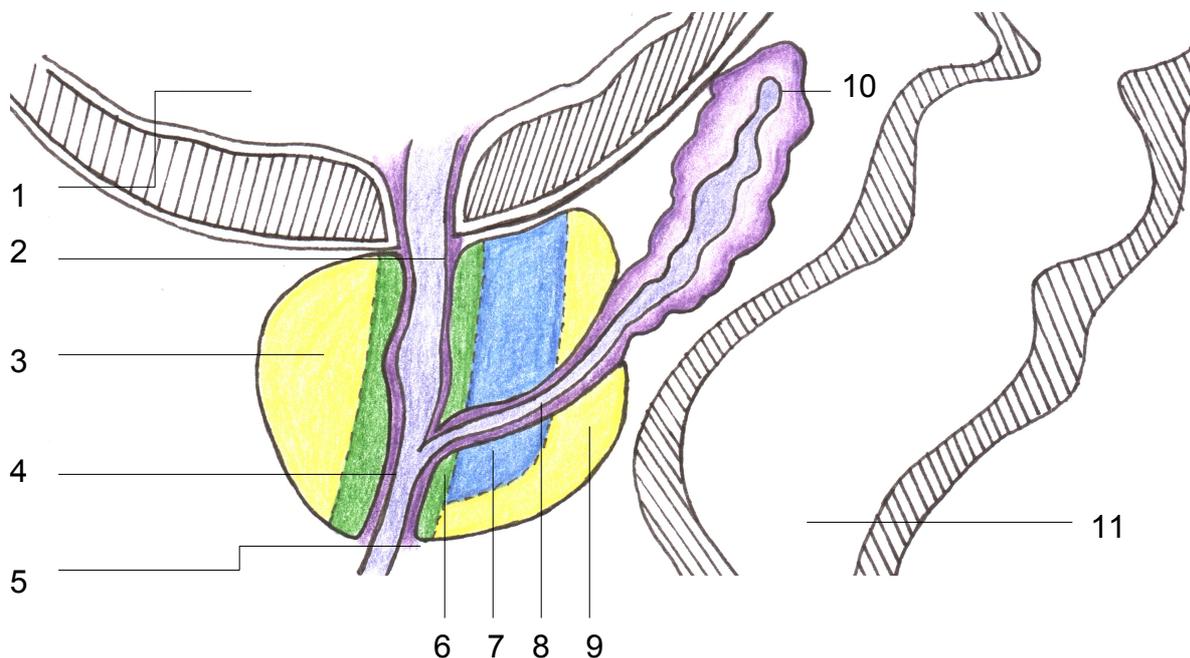


Abbildung 1.1: Anatomie der Prostata (Sagittalschnitt)

1 Harnblase; 2 Basis der Prostata; 3 anteriores fibromuskuläres Stroma;  
4 prostatiche Harnröhre; 5 Apex der Prostata; 6 Übergangszone; 7 zentrale Zone;  
8 Ductus ejaculatorii; 9 periphere Zone; 10 Samenblase; 11 Rektum

Die Vorsteherdrüse besteht aus drei Zonen, die sich in ihrer strukturellen Zusammensetzung unterscheiden. Die periurethrale Mantelzone oder Übergangszone (6) umgibt zentral den Abschnitt der prostatiche Harnröhre (4). Sie hat den kleinsten Anteil am Prostatagewebe (5 - 10 %) und stellt den Hauptursprungsort der benignen Prostatahyperplasie (BPH) dar [22]. Die zentrale Zone (7) mit ca. 25 % des glandulären Prostatagewebes umgibt die beiden Ductus ejaculatorii (8). Den größten Anteil an der Prostata bildet mit 70 % die periphere

Zone (9). Sie ist gleichzeitig auch der Hauptentstehungsort des PCa. Durch die benachbarte Lage zum Rektum (11) ist hier die Detektion des PCa per Tastuntersuchung möglich (DRU). An der Vorderseite der Prostata befindet sich ein weiteres Segment, das anteriore fibromuskuläre Stroma (3), das nicht aus Drüsengewebe besteht [23]. Die Prostata besteht aus fibromuskulärem Stroma und 30 - 50 tubuloalveolären Drüsen. Diese münden mit 15 - 20 Ausführungsgängen, den Ductuli prostatici, um den Samenhügel Colliculus seminalis in die prostatistische Harnröhre (4). Am Colliculus seminalis münden auch die paarigen Ductus ejaculatorii (8) [22, 24]. Die Prostata befindet sich subperitoneal zwischen dem Beckenboden und der Harnblase (1). Ventral besteht durch das Ligamentum puboprostaticum eine Verbindung zur Symphysis pubica. Dorsal liegt die Prostata dem Rektum (11) an, getrennt durch die Denonvilliersche Faszie. Diese anatomische Lage ermöglicht bei einer rektalen Untersuchung die Palpation der Prostata. Dorsokraniel liegen die Samenblasen (10) und der paarige Samenleiter, Ductus deferens. Das Organ Prostata kann in eine Basis (2), die dem Harnblasenboden dorsal anliegt und die Mündung der periprostatistischen Harnröhre (4) aufnimmt und einen Apex (5), der auf dem Diaphragma urogenitale liegt, unterschieden werden [25].

Die Prostata produziert das Prostatasekret, welches zu 30 % Bestandteil der Samenflüssigkeit ist [22]. Bei der Ejakulation wird das Prostatasekret schnell freigegeben und vermischt sich in der prostatistischen Harnröhre mit dem Sperma. Es fördert die Motilität der Spermien in der Vagina. Das Prostatasekret enthält das Prostata spezifische Antigen (PSA), eine Serinprotease, die das Ejakulat verflüssigt und somit vor Koagulation schützt. Ein weiterer Bestandteil des Prostatasekrets ist Spermin, das die DNS-Struktur der Samenzellen stabilisiert. Das Prostatasekret hat einen schwach sauren pH-Wert von 6,4, der das Ejakulat vor der etwas stärker sauren Vaginalflora (pH 3,8 - 4,5) schützen soll [24].

### 1.3 Pathogenese des Prostatakarzinoms

Auf das Organ begrenzte Tumoren ( $\leq$  Stadium T2) befinden sich zu 85 % in der peripheren Zone. Gleichzeitig ist bei Diagnosestellung in 85 % der Fälle das PCa multifokal ausgebreitet. Kommt es zu organüberschreitendem Wachstum ( $\geq$  Stadium T3), werden zunächst die umliegenden Weichgewebe infiltrierte, danach der Blasen Hals und die Samenblasen. Letzteres geschieht vor allem durch Penetration der muskulären

Samenblasenwand von außen und nicht als Fortleitung über den Ductus ejaculatorius [21]. Bei Metastasierung des PCa kommt es zunächst zur lymphogenen Metastasierung. Sie erfolgt in die pelvinen Lymphknoten der Fossa obturatoria, entlang des Abflussgebietes der Arteria und Vena iliaca externa und des Nervus obturatorius, später in die inguinalen und retroperitonealen Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung in die Knochen von Lendenwirbelsäule, Becken und proximalem Femur findet erst später statt. Im Falle einer noch selteneren viszeralen Metastasierung sind Lunge, Leber oder Nebennieren befallen [22].

Das PCa ist zu 98 % ein epitheliales Adenokarzinom. Als weitere seltenere Formen treten Plattenepithelkarzinome, Urothelkarzinome, neuroendokrine Karzinome (Karzinoid, kleinzelliges Karzinom) oder Sarkome des nicht-epithelialen Anteils der Prostata auf [22]. Außerdem unterscheidet man prostatistische intraepitheliale Neoplasien (PIN), die als Vorläufer der Adenokarzinome der Prostata betrachtet werden [26]. Bei den PIN unterscheidet man eine *Low-Grade* und eine *High-Grade* Läsion. Nur die *High-Grade*-PIN wird als präinvasives Stadium für ein Adenokarzinom gewertet. Die *Low-Grade*-PIN stellt keinen pathologischen Befund dar und sollte deshalb nicht vom Pathologen vergeben werden [27]. Wird die *High-Grade*-PIN in mindestens vier der zwölf Stanzzyylinder bei der Prostatabiopsie gefunden, sollte eine Revisionsbiopsie erfolgen [28].

#### 1.4 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die genaue Ursache des PCa ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus. Das Wachstum des PCa ist androgenabhängig. Die periphere Zone als Hauptsitz des PCa steht unter dem Wachstumseinfluss der Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron [24]. Dies erklärt auch den Einsatz hormonablativer Verfahren in der Therapie des PCa [29].

Einen entscheidenden Einfluss scheint die Genetik zu haben. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1956 von Morganti et al. beschrieben [30]. Bratt et al. konnten zeigen, dass sich das Erkrankungsrisiko verdoppelt, wenn ein Verwandter 1. Grades am PCa erkrankt, bzw. sogar verdreifacht, wenn dieses vor seinem 60. Lebensjahr diagnostiziert wird [31]. Steinberg et al. berichten bei zwei erkrankten Verwandten 1. Grades von einem 5-fach erhöhten Erkrankungsrisiko und bei drei erkrankten Verwandten

1. Grades sogar von einem 11-fach erhöhten Risiko [32]. Außerdem werden hereditäre Prostatakarzinome ca. 6 - 7 Jahre früher diagnostiziert als sporadische PCa [33].

Das Ernährungsverhalten und die Lebensweise haben ebenfalls Einfluss auf die Genese des PCa, wenngleich die Studienlage dazu sehr kontrovers ist. Eine fettreiche Ernährung scheint einen negativ-protektiven Wert auf die Ausbildung eines PCa zu haben. Dies zeigen Migrationsstudien an asiatisch stämmigen US-Amerikanern nach ihrer Einwanderung in die USA. In der zweiten Generation der Einwanderer existieren bereits annähernd gleich hohe Karzinomraten wie in der US-Bevölkerung [34].

Anhand von Tiermodell-Studien konnte eine Abnahme des Tumorwachstums bei fettarmer Diät gezeigt werden [35], andererseits sind in großen Kohortenstudien bisher keine Zusammenhänge zwischen dem Gesamtfettkonsum und erhöhtem Prostatakarzinomrisiko nachweisbar [36, 37]. Ein hoher Konsum an gesättigten Fettsäuren scheint das biochemisch-rezidivfreie Intervall nach Prostatektomie zu verkürzen, während Patienten ohne Übergewicht und mit einer fettarmen Diät längere rezidivfreie Intervalle aufweisen [38]. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Omega-3-Fettsäuren, die zum Beispiel in Fisch vorkommen, zeigen eine Verringerung der Tumorproliferation [39]. Ob ein hoher Fischkonsum aber zu einem verringerten Karzinomrisiko beiträgt, bleibt umstritten [40].

Diversen Vitaminen, Mineralstoffen und Phytochemikalien wird ein Einfluss auf das PCa nachgesagt. Für Lycopin, ein Karotinoid mit antioxidativer Wirkung, konnte in einigen Studien ein vermindertes PCa-Risiko gezeigt werden [41]. Lycopin findet sich in hohen Konzentrationen vor allem in Tomaten und Hagebutten, aber auch in Wassermelonen oder Grapefruit [42]. Umstritten bleibt jedoch, ob die Wirkung auf die Phytochemikalie Lycopin zurückzuführen ist, oder ob andere Bestandteile der Tomate allein oder in Kombination für das reduzierte Karzinomrisiko verantwortlich sind [43]. Auch eine sojareiche Ernährung scheint von Bedeutung für die Reduktion des PCa-Risikos zu sein [44, 45]. Am Beispiel von Vitamin E zeigt sich, wie komplex Ernährung und PCa-Risiko zusammen hängen. So wird für die Nahrungsergänzung mit Vitamin E eine signifikante Risikozunahme für das PCa gezeigt, während für die Kombination von Vitamin E mit dem Spurenelement Selen keine statistisch signifikante Zunahme nachweisbar ist [46]. Auch für eine erhöhte Kalziumaufnahme wurde ein Zusammenhang mit erhöhtem PCa-Risiko berichtet [47].

Der Einfluss des *Body-Mass-Index* (BMI) auf das Karzinomrisiko ist nicht abschließend geklärt. Møller et al. konnten für Adipositas keine erhöhten Inzidenzraten feststellen,

berichten aber, dass adipöse Patienten in weiter fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden [48]. Andere Studien kommen zu dem Schluss, dass Adipositas das Risiko für niedrig-maligne PCa sogar senkt, dafür aber das Risiko für aggressive und lokal fortgeschrittene Karzinome erhöht [49].

Das Risiko für ein PCa wird durch gelegentlichen Alkoholkonsum nicht erhöht [50]. McGregor et al. konnten aber für lebenslangen Bierkonsum ein erhöhtes PCa-Risiko nachweisen [51]. Rauchen erhöht ebenfalls nicht das Risiko an einem PCa zu erkranken, allerdings erhöht das Rauchen das Risiko für Prostata-Tumor-Patienten, an dieser Erkrankung zu versterben [52].

### 1.5 Klinik des Prostatakarzinoms

Das PCa ist in frühen, organbegrenzten Stadien meistens asymptomatisch. Erst in fortgeschrittenen Stadien kommt es durch Organvergrößerung und infiltrative Prozesse des Blasenhalses zu obstruktiven Miktionsbeschwerden oder einseitiger Harnstauung. Sind die pelvinen Lymphknoten befallen, kann es zur Bildung eines Lymphödems der unteren Extremität kommen. Hämatogene Metastasierung in die Knochen führt zu Schmerzen vor allem der Lendenwirbelsäule und Anämie [21].

### 1.6 Diagnostik des Prostatakarzinoms

In Deutschland existiert ein gesetzliches Früherkennungsprogramm für alle Männer ab dem 45. Lebensjahr mit einer jährlichen Untersuchung zur Detektion des Prostatakarzinoms. Es beinhaltet neben der Anamneseerhebung eine Inspektion der äußeren Genitale und die digitale rektale Tastuntersuchung (DRU) [53]. Die Kontrolle des prostataspezifischen Antigens (PSA) muss dabei vom Patienten selbst als sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) getragen werden [54].

Die *European Association of Urology* (EAU) empfiehlt in ihren 2014 überarbeiteten Leitlinien kein generelles PSA-Screening für männliche Patienten durchzuführen. Stattdessen wird eine individuelle und risikoadaptierte Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Dabei sind die Patienten ausführlich über mögliche Untersuchungsverfahren mit ihren Folgen, Vor- und Nachteilen aufzuklären. Wünscht der informierte Patient eine Krebsvorsorge, so sollte dem Patienten neben der DRU ein PSA-Screening angeboten

werden. Dabei müssen seine Begleiterkrankungen berücksichtigt werden und der Patient nach Möglichkeit über eine weitere Lebenserwartung von mindestens 10 - 15 Jahren verfügen. Das PSA-Screening sollte bei vorliegenden Voraussetzungen dann für Männer ab 50 Jahren erfolgen, und bei Männern mit positiver Familienanamnese bereits ab einem Lebensalter von 45 Jahren [29, 55].

Die deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) hat ihre interdisziplinären S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms ebenfalls an die EAU-Leitlinien angepasst. Sie empfiehlt kein generelles PSA-Screening, fordert aber, dass männliche Patienten ab 40 Jahren über mögliche Vorsorgeuntersuchungen und deren Aussagefähigkeit zu informieren sind. Nach Aufklärung und bei Wunsch nach Krebsvorsorge sollte den Patienten neben der DRU auch das PSA-Screening angeboten werden [56].

#### 1.6.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung ist eine subjektive, weil Untersucher-abhängige, aber einfach durchzuführende und kostengünstige Tastuntersuchung zur Detektion von Rektum- und Prostatakarzinomen. Die Untersuchung bietet jedoch nur eine geringe Sensitivität (59%), bei hoher Spezifität (bis 94%) [57]. Damit ist die generelle Wahrscheinlichkeit zur Detektion eines PCa durch eine DRU eher gering. Bei positivem Tastbefund ist die Wahrscheinlichkeit für ein PCa aber sehr hoch. Es lassen sich derbe Veränderungen oder höckrige Knoten nachweisen. Dies spricht meist schon für eine multifokale Ausbreitung innerhalb der Prostata. Außerdem sind über 50 % der durch DRU identifizierten PCa bereits lokal fortgeschritten [21].

#### 1.6.2 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall kann zur Volumenbestimmung der Prostata eingesetzt werden. Stellen sich dabei hypodense Areale dar, können diese karzinomverdächtig sein. Als Einzelkriterium liefert der TRUS keine hinreichende Genauigkeit und sollte vor allem in Verbindung mit der Stanzbiopsie erfolgen [58].

### 1.6.3 PSA-Test

Das prostataspezifische Antigen (PSA) wird ausschließlich in der Prostata gebildet. Der PSA-Wert ist jedoch nicht PCa spezifisch. Er korreliert mit der Prostatagröße. Bei großen Drüsen, verursacht zum Beispiel durch die benigne Prostatahyperplasie, können erhöhte PSA-Werte auftreten, ohne karzinomspezifisch zu sein [59]. Auch nach DRU, TRUS, Prostatamassage, Geschlechtsverkehr, Harnverhalt oder Dauerkatheter-Versorgung kann es zu einer unspezifischen Erhöhung des PSA kommen [22]. Andererseits vermindert eine neoadjuvante antihormonelle Therapie den PSA-Wert [21]. Die ethnische Herkunft kann ebenfalls zu abweichenden PSA-Werten führen, Studienergebnisse hierzu sind jedoch widersprüchlich [60, 61]. Trotzdem gilt die Bestimmung des PSA-Wertes gegenüber DRU oder TRUS als bester Indikator zur Identifikation von Karzinomen der Prostata [12].

Aktuell gilt ein PSA-Wert von 4 ng/ml als Grenzwert, der abklärungsbedürftig ist. Da sich die Prostata mit steigendem Alter vergrößert, wurden altersspezifische Grenzwerte für den PSA-Wert eingeführt. Bis 50 Jahre gilt ein Grenzwert von 2,5 ng/ml, bis 60 Jahre von 3,5 ng/ml, bis 70 Jahre von 4,5 ng/ml und bis 80 Jahre von 6,5 ng/ml [62].

Derzeit herrscht Uneinigkeit über ein weitläufiges, bevölkerungsübergreifendes PSA-Screening. Bisher existiert keine Evidenzlevel-1a-basierte Studie, die eine Reduzierung der PCa-spezifischen Sterberate durch PSA-Screening nachweist [63].

Mit der europäischen randomisierten Studie für das Screening von PCa (ERSPC) existiert aber eine randomisierte klinische Studie (Evidenzlevel 1b), nach der das PSA-Screening die Entdeckung bereits metastasierter PCa signifikant senkt und zudem die PCa-assoziierte Sterberate um 21 % vermindert [64, 65]. Dies steht jedoch im Widerspruch zu anderen Evidenzlevel 1b-Studien [66, 67] wie der von der US-Regierung in Auftrag gegebenen PLCO-Studie, die für das jährliche PSA-Screening keinen Vorteil in der prostatakrebspezifischen Mortalitätsrate darstellt [66].

Ein routinemäßiges PSA-Screening erhöht die Rate diagnostizierter PCa. Dabei werden vor allem Karzinome detektiert, die noch lokal begrenzt sind. Dies verbessert die Rezidivfreiheit nach kurativer Therapie. Gleichzeitig sinkt die Rate diagnostizierter PCa, die klinisch weiter fortgeschritten sind [68]. Andererseits führt routinemäßiges PSA-Screening zu Überdiagnose und Übertherapie mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem durch Screening, Therapie und Nachsorge sowie zu Einbußen in

der Lebensqualität (Impotenz, Inkontinenz) therapierter Patienten, die eigentlich keiner Therapie bedürfen [69].

Zur Verbesserung der Karzinomfrüherkennung wurden Modifikationen der PSA-Bestimmung entwickelt, um den Aussagewert speziell im kritischen PSA-Bereich zwischen 4 - 10 ng/ml zu evaluieren. So wird zum Beispiel der Anteil des freien PSA (fPSA) in Abhängigkeit zum Gesamt-PSA gemessen. Liegt der Anteil (PSA-Ratio) unter 25 %, deutet dies auf ein PCa. Eine höhere PSA-Ratio bei PSA-Werten zwischen 4 – 10 ng/ml und negativem Befund in der rektalen Untersuchung ist eher charakteristisch für eine benigne Prostatahyperplasie [70]. Außerdem können die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-*Velocity*) und die PSA-Dichte bestimmt werden. Eine mehrfache Registrierung von Anstiegen größer 0,75 ng/ml pro Jahr ist karzinomverdächtig [71]. Die PSA-Dichte als Quotient aus PSA-Wert und Prostatavolumen gibt bei Werten  $\geq 0,15 - 0,20$  und im PSA-Bereich von 4 - 10 ng/ml Anlass zur Abklärung durch Stanzbiopsie. Außerdem erfasst die PSA-Dichte steigende PSA-Werte durch Organvergrößerung im Alter oder bei BPH [72].

#### 1.6.4 Stanzbiopsie der Prostata

Zeigt sich bei der DRU oder der PSA-Wert-Bestimmung ein auffälliger Befund, so ist die Indikation zu einer Stanzbiopsie der Prostata gegeben. Vor der Stanzbiopsie muss eine aktuelle Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden und der Gerinnungsstatus ist zu ermitteln [55]. Die Stanzbiopsie kann transperineal oder transrektal erfolgen. Sie wird in den meisten Fällen aber transrektal und Ultraschall gestützt (TRUS) durchgeführt. Der transrektal eingeführte Ultraschallkopf ermöglicht das Ausmessen der Prostatagröße und die Darstellung des Prostatagewebes in allen drei Ebenen. Durch die Ultraschall-Unterstützung ist eine zielgerichtete Probeentnahme aus verschiedenen Bereichen der Prostata möglich [73]. In der Regel werden heutzutage 10 - 12 Biopsien entnommen. Die früher übliche Sextanten-Biopsie (Basis, Mittellappen und Apex, jeweils links und rechts parasagittal) wird um weitere sechs Biopsien aus den gleichen Abschnitten weiter lateral erweitert. Dadurch entstehen Vorteile für die Detektion des Karzinoms. Es erhöht die Übereinstimmung des *Gleason-Score* aus der Stanzbiopsie mit dem *Gleason-Score* aus dem postoperativen Resektionsbefund [74, 75]. Eine Erweiterung des Biopsie-Schemas größer 12 erhöht nicht die Detektionsrate eines Karzinoms [76].

Die transrektale Prostatastanzbiopsie ist eine insgesamt komplikationsarme Intervention. Schwerwiegende rektale Blutungen sind ungewöhnlich, es kann aber zu kleineren Blutungen, geringem Harnverhalt, Hämaturie und Hämatospermie kommen [77, 78].

#### 1.6.5 Bildgebende Verfahren und Lymphknoten-Staging

Neben der bereits erwähnten DRU und der TRUS-gesteuerten Stanzbiopsie stehen bildgebende Verfahren zur Identifikation der Tumorausbreitung zur Verfügung. Bei niedrigen PSA-Werten < 10 ng/ml erfolgt die bildgebende Diagnostik nur bei klinischem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa [79].

Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) liefern ähnliche Ergebnisse zur Identifikation von Lymphknoten-Metastasen. Allerdings können nur Metastasen > 1,5 cm Durchmesser sicher erfasst werden [80]. Für den Einsatz der PET-CT existieren widersprüchliche Studienergebnisse [81], sodass der Einsatz für das Lymphknoten-Staging nicht generell empfohlen wird [55].

Die pelvine Lymphadenektomie stellt den Goldstandard im Lymphknoten-Staging dar. Sie kann bei potentiell kurativer Therapieplanung in offener oder laparoskopischer Operationstechnik im Rahmen der eigentlichen Radikaloperation erfolgen. Bader et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass neben den Lymphknoten (LK) der Fossa obturatoria eine Erweiterung des LK-Staging auf das Abflussgebiet der Arteria iliaca interna dazu beiträgt, 19 % mehr Lymphknotenbefall zu detektieren [82].

Die MRT wird nicht routinemäßig als Staginguntersuchung empfohlen, sondern kommt bei Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Wachstum (*Intermediate-* und *High-risk* Tumoren) zum Einsatz [83]. Durch die Verwendung einer Endorektalspule oder als 3-Tesla-MRT sind außerdem gezieltere Aussagen zur Anatomie der Prostata und des organübergreifenden Wachstums möglich [84]. Die Ganzkörper-Skelett-Szintigraphie ist die sensitivste Methode zur Abschätzung von Knochenmetastasen. Sie wird von der EAU bei einem PSA > 10 ng/ml, *Gleason-Score* ≥ 8 und klinischen Hinweisen empfohlen [55].

## 1.7 Einteilung der Tumorstadien des Prostatakarzinoms

Die Stadieneinteilung des Adenokarzinoms der Prostata (Tabelle 1) erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der *American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre Le Cancer* (AJCC/UICC), zuletzt modifiziert im Dezember 2009 [85, 86].

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Adenokarzinoms der Prostata, UICC Stand 2009

T - Primärtumor	
TX	keine Beurteilung möglich
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor klinisch nicht diagnostizierbar (in Bildgebung/DRU)
T1a	zufälliger Befund in < 5 % des resezierten Gewebes nach TUR-P
T1b	zufälliger Befund in > 5 % des resezierten Gewebes nach TUR-P
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie nach PSA-Erhöhung
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	< 50 % eines Prostatalappens befallen
T2b	≥ 50 % eines Prostatalappens befallen
T2c	beide Prostatalappen befallen
T3	Tumor mit extrakapsulärer Ausbreitung
T3a	Kapselüberschreitung ohne Samenblaseninfiltration
T3b	Tumor infiltriert Samenblase und/oder Blasenhal
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Nachbarstrukturen außer Samenblase und Blasenhal (Rektum, Beckenwand, M. levator ani)
N – regionäre Lymphknoten	
NX	Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nichtregionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Metastasen anderer Lokalisation

Die übrigen Tumoren der Prostata werden separat eingeteilt [85, 86].

Andere Studien empfehlen hingegen sogar die Erweiterung des TNM-Systems für metastasierte Prostatakarzinome anhand der Größe und Anzahl der betroffenen Lymphknoten, um die Aggressivität des Tumors besser einschätzen zu können [87].

Der Differenzierungsgrad des Tumors vom Originalgewebe wurde früher nach dem WHO-Schema angegeben (G1 - G4). Heute beurteilt man die Aggressivität des Tumors anhand der Einteilung nach Donald F. Gleason [29, 55].

Das am häufigsten vertretene Wachstumsmuster wird mit dem am zweithäufigsten anzutreffenden Wachstumsmuster verglichen. Der Differenzierungsgrad wird jeweils mit einem Wert von 1 - 5 klassifiziert. Der Wert 1 entspricht einem sehr gut differenzierten Prostatagewebe. Für schlecht differenziertes Gewebe, also entdifferenziertes Drüsengewebe, wird der Wert 5 vergeben. Die Werte der beiden häufigsten Wachstumsmuster werden addiert und ergeben zusammen den *Gleason-Summen-Score* (2 - 10) [88].

Laut der Konsensus-Konferenz der *International Society of Urological Pathology* von 2005 zum *Gleason Grading* des Prostatakarzinoms sollen keine *Gleason-Score*  $1 + 1 = 2$  mehr vergeben werden. Auch die *Gleason-Score* 3 und 4 sollen aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit, schlechter Korrelation zwischen Biopsie-Grading und Resektions-Grading und weil es den Eindruck eines indolenten Tumors erwecken könnte, nicht mehr verwendet werden. Es wird empfohlen, nur noch die *Gleason-Score* 6 - 10 zu verwenden [89].

Zur Abschätzung des Ausbreitungsrisikos existieren die von A. W. Partin entworfenen Normogramme. Sie verknüpfen mehrere Parameter (PSA-Wert, bioptischer *Gleason-Score*, klinisches T-Stadium nach DRU) und geben dem Kliniker eine Möglichkeit zur Einschätzung des pathologischen Stadiums für die Erstellung eines Behandlungskonzeptes [90, 91].

Zur Beurteilung des Rezidivrisikos eines lokalen PCa findet die Klassifizierung nach *D'Amico* Anwendung. Dabei werden die lokale Tumorausbreitung (T-Stadium), der präoperative PSA-Wert und der *Gleason-Score* der Stanzbiopsie ins Verhältnis gesetzt und drei Risikogruppen definiert. Die *low-risk* Gruppe umfasst Tumoren des Stadiums  $\leq$  cT2a, PSA-Werte  $\leq$  10 ng/ml und *Gleason-Score*  $\leq$  6. *Intermediate-risk* Tumoren sind definiert als Stadium cT2b, PSA-Werte  $>$  10 ng/ml bis 20 ng/ml und *Gleason-Score* 7. Das Stadium der *high-risk* Tumoren umfasst alle Tumoren ab cT2c, PSA-Werte  $>$  20 ng/ml und einen *Gleason-Score*  $\geq$  8 [92].

## 1.8 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Für die lokal begrenzten Tumoren stehen als kurative Behandlungsverfahren Radikaloperation und Bestrahlung zur Verfügung. Bei *low-risk* Tumoren (PSA < 10 ng/ml, *Gleason-Score* ≤ 6, Stadium ≤ cT2a) kann auf Wunsch des Patienten ein abwartendes Verhalten im Sinne einer aktiven Überwachung (*Active Surveillance*) erfolgen. Hierbei wird der Patient durch regelmäßige DRU, PSA-Wert-Kontrollen und Revisionsbiopsien überwacht und bei einem Tumorprogress die Therapie in kurativer Absicht eskaliert [21].

Die radikale Prostatovesikulektomie (RP) ist die Entfernung der Prostata inklusive der Samenbläschen sowie der prostatistischen Harnröhre unter Herstellung einer Anastomose der Harnröhre zwischen Blase und Beckenboden. Als Operationsverfahren stehen neben der offen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) ein perinealer Operationszugang sowie laparoskopische transperitoneale Operationsverfahren zur Verfügung. Die laparoskopische Operationsweise kann konventionell oder mit einer Operationsroboter-unterstützten Technik (*da Vinci*<sup>®</sup>) ergänzt werden. Bei der radikalen Prostatektomie werden mit Ausnahme von Niedrig-Risiko-Tumoren die pelvinen Lymphknoten mitentfernt. Nach Möglichkeit wird die Operation unter Erhaltung der Nervi erigentes ausgeführt. Dieses, für die Potenz verantwortliche Gefäß-Nerven-Bündel, verläuft jeweils lateral der zum Rektum gerichteten Seite der Prostata nahe bzw. durch die Organkapsel. Da das PCa vor allem in diesem Bereich zu kapselüberschreitendem Wachstum neigt, ist bei derartiger Wachstumsausbreitung von einem Nervenerhalt auf der jeweiligen Seite abzusehen [22]. Hauptkomplikationen der radikalen Prostatektomie sind intraoperative Blutungen, Rektumverletzungen (selten), Inkontinenz, Impotenz, Harnverhalt und Anastomoseninsuffizienz [93].

Die RRP ist weltweit das am meisten angewendete Verfahren zur operativen Entfernung der Prostata [94]. Durch die Arbeit von Walsh et al. zur Anatomie und Gefäßversorgung der Prostata konnte ab den 1980er Jahren ein standardisiertes Verfahren zur radikalen retropubischen Prostatektomie etabliert werden [95]. Dieses Verfahren bietet entscheidende Vorteile durch kurze Operationszeit, geringere apparativ-technische Anforderungen und ist somit kosteneffizient. Außerdem weist diese Technik ein minimales Komplikationsniveau auf [93].

Ein weiterer offener Zugangsweg ist die perineale Operationstechnik. Hier ist die gleichzeitige Entnahme der pelvinen Lymphknoten nicht möglich. Diese müssen

belassen werden oder in einem separaten laparoskopischen Eingriff entfernt werden. Außerdem kann es bei großen Drüsen erforderlich sein, die Prostata vor der Bergung zu halbieren, was mit dem theoretischen Risiko der Tumorstreuung einhergeht [96]. Für den perinealen Zugang wird im Vergleich zur RRP von einem geringeren Blutverlust berichtet [97].

Seit den 2000er Jahren gewinnen minimalinvasive Operationsverfahren in der Urologie zunehmend an Bedeutung [98]. Schüssler et al. publizierten als erste die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP). Nach umbilikaler Inzision wurde eine Veres-Kanüle eingebracht und CO<sub>2</sub>-Gas bis zu einem Druck von 15 mmHg insuffliert. Nach Herstellung des Pneumoperitoneums erfolgte die Einbringung eines 10 mm Trokars umbilikal sowie von vier weiteren Arbeitstrokaren in sternförmiger Anordnung. Das Peritoneum wurde eröffnet, die Prostata präpariert und mit einem speziellen Bergebeutel aufgenommen. Anschließend folgte die Herstellung der Anastomose durch Eröffnung der muskulären Blasenwand. Zur Bergung der entfernten Prostata wurde die umbilikale Inzision um 3 cm erweitert. Insgesamt erfolgten zwischen September 1991 und Mai 1995 neun Operationen in dieser Technik. Aufgrund der langen Operationszeit (Durchschnitt: 9,4h), häufigen Komplikationen und mangelnden Fortschritten dieser Technik gegenüber der retropubischen Technik wurde das Verfahren aber zunächst wieder verlassen [99]. 1999 konnten Guillonnet et al. über 40 erfolgreich durchgeführte laparoskopische Prostatektomien nach einem standardisierten Verfahren berichten [100]. Heute hat sich die laparoskopische Operationstechnik etabliert und stellt in Europa das derzeit am meisten angewandte minimal-invasive Operationsverfahren zur Prostatektomie dar. Sie kann in extraperitonealer und transperitonealer Technik erfolgen [101].

Die laparoskopische Operationstechnik bietet die Vorteile des *Fast-Track*-Operationskonzeptes durch minimal-invasives Vorgehen mit kürzerer stationärer Verweildauer, weniger Schmerzmittelbedarf, schnellerer Katheterentfernung, geringeren Blutungskomplikationen und geringeren Transfusionsraten [102, 103]. Durch das hochauflösende Bild vom Operationsort entsteht eine bessere Übersicht für den Operateur. Andererseits muss der Operateur mit einem verminderten taktilen Feedback arbeiten und sein Bewegungsspielraum ist eingeschränkt [93]. Weitere Nachteile des laparoskopischen Verfahrens sind längere Operationszeiten und der langsamere Lernkurvenverlauf des Operateurs. Außerdem verursacht die laparoskopische Technik

aufgrund des apparativen Aufwands höhere Kosten gegenüber offenen Operationsverfahren [21, 93, 104].

Ein zweites laparoskopisches Verfahren ist die roboter-assistierte Prostatektomie (RALP). Der Operateur sitzt hierbei an einer separaten Computerkonsole und steuert die Arme des Operationsroboters über Hand- und Fußpedale. Ein drei-dimensionales Bild vom Operationsort ermöglicht eine bessere räumliche Orientierung für den Operateur [21]. Zitterbewegungen der Hände werden eliminiert und die Steuerung ermöglicht größere Freiheitsgrade in der Bewegung gegenüber der herkömmlichen Laparoskopie [93]. Nachteile des Verfahrens sind erheblich höhere Kosten in der Anschaffung und Wartung des roboter-gestützten Operationssystems bei vergleichbaren Komplikationsraten mit den beiden konventionellen Verfahren RRP und LRP [105].

Mittlerweile ist die RALP in den USA das am häufigsten eingesetzte Prostatektomieverfahren [106], und auch in Deutschland wird die Methode zunehmend angewandt. Aktuell zeigen sich für alle drei Verfahren gleichwertige Ergebnisse im onkologischen Outcome [93]. Für die roboterassistierten Verfahren wird eine Verbesserung der funktionellen Parameter (Kontinenz, Potenz) proklamiert, die Studienlage ist dazu jedoch ambivalent [107, 108].

## 1.9 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die radikale Prostatektomie ist die Therapie der Wahl des lokal begrenzten PCa. Wie die Recherche zeigt, finden sich in der Literatur keine Vorteile eines der praktizierten Verfahren bezüglich der onkologischen Ergebnisse. Mit dieser Arbeit soll ein Vergleich der postoperativen onkologischen Daten zwischen der offen retropubischen und der konventionell laparoskopischen Operationstechnik zur radikalen Prostatektomie vorgenommen werden.

Kriterium der Evaluation für beide Operationsverfahren ist das postoperative rezidivfreie Überleben der Patienten und die Prüfung, ob eine Operationstechnik hier Vorteile aufweist, oder ob eher andere Faktoren größeren Einfluss auf das rezidivfreie Überleben zeigen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Der hier ausgewertete Patientenpool basiert auf Patienten mit nachgewiesenem PCa, die in der Klinik für Urologie an der Charité (Charité Campus Mitte und Charité Campus Benjamin Franklin) Universitätsmedizin Berlin in den Jahren von 2006 bis 2012 mit zwei verschiedenen Operationsverfahren, retropubisch offener Operationstechnik (RRP) und laparoskopischer Prostatektomie (LRP), operiert wurden.

Die Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten besteht aus den letzten 1019 am Charité Campus Mitte durchgeführten laparoskopischen Eingriffen im Zeitraum von März 2006 bis zur Aufgabe der LRP an der Charité zugunsten der roboter-assistierten radikalen Prostatektomie im März 2010.

Als Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte von 729 Patienten ausgewählt, die in offen retropubischer Technik über einen vergleichbar langen Zeitraum von 4 Jahren, zwischen Januar 2008 und März 2012, operiert wurde. Alle RRP's erfolgten bis März 2010 ausschließlich am Charité Campus Benjamin Franklin. Nach Aufgabe der LRP am Charité Campus Mitte wurde auch dort nach dem Verfahren der RRP operiert.

Eine vorherige Selektion der Patienten auf ein bestimmtes OP-Verfahren fand nicht statt, sondern die Operation der Patienten erfolgte mit dem am jeweiligen Campus etablierten Verfahren. Die Entscheidung über die Zuordnung eines Patienten zu einem der beiden Operationsverfahren basierte daher im wesentlichen auf dem Zeitpunkt der Behandlung, sowie in den Jahren 2008 bis 2010, als beide Operationsverfahren parallel praktiziert wurden, auf der Empfehlung des einweisenden Urologen für einen der beiden Campi sowie nicht näher bekannten Entscheidungsgründen des Patienten selbst.

Die Studienpopulation umfasst alle konsekutiven Patienten, die in den genannten Zeiträumen an der Klinik für Urologie der Charité Universitätsmedizin Berlin laparoskopisch oder retropubisch prostatektomiert wurden. Auf die Anwendung von Ausschlusskriterien wurde verzichtet, um für beide Operationstechniken eine ausreichend große repräsentative Patientengruppe betrachten zu können. Ferner sollte jeglicher subjektive Einfluss auf die Bewertung der Operationsverfahren durch den Ausschluss von Patienten vermieden werden. Zielstellung der Arbeit war die

Gegenüberstellung der in den letzten 4 Jahren durchgeführten LRP eines spezialisierten Zentrums mit einer vergleichbaren Kohorte von RRP. Für die Analyse wurden sowohl Patienten mit neoadjuvanten und adjuvanten Therapien berücksichtigt. Die Studie umfasst alle relevanten Patienten, unabhängig von klinischen Parametern wie Tumorstadien, Höhe des PSA-Wertes oder Prostatagröße. Auch Patienten mit urogenitalen Voroperationen oder Vortherapien fanden Eingang in die Studie.

## 2.2 Datenerfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Dabei wurde auf bereits erhobene Patientendaten postoperativ, nach Fällung einer Therapieentscheidung zurückgegriffen.

Die archivierten Patientenakten aller 1019 laparoskopisch operierten Patienten wurden nach festgelegten Parametern analysiert. Die Datengewinnung erfolgte anhand der aus dem Archiv zur Verfügung gestellten originalen Patientenakten. Berücksichtigung fanden die in den Akten enthaltenen Befunde der einweisenden Urologen, Anamnesebefunde, aktuelle Krankengeschichten, präoperative Untersuchungsbefunde, Operationsberichte, Laborergebnisse, pathohistologische Befunde, postoperative Befunde sowie Entlassungsberichte. Beginnend im Jahr 2007 wurden die Patientenakten an der Charité auf digitale Führung mit der *SAP*-Patientenverwaltungs-Software umgestellt. Sofern für die in der Studie betrachteten Patienten diese Dokumentationsform zusätzlich vorhanden war, fanden beide Dokumentationsformen sich ergänzend in der Auswertung Verwendung. Alle Rohdaten wurden nach zuvor festgelegten prä-, peri- und postoperativen Parametern mit der Software *Microsoft Excel 2003*® erfasst. Ab Juni 2012 stand für die Datenerhebung eine neu entwickelte *Microsoft Access*® Datenbank für die Erfassung der Patienten des interdisziplinären Prostatakrebszentrums der Charité zur Verfügung.

In Abbildung 2.1 ist die Eingabemaske für präoperative Daten der *Microsoft Access*® Datenbank des interdisziplinären Tumorzentrums dargestellt. Für Vorerkrankungen und eventuelle Vortherapien sind Freitextfelder vorhanden. Alle weiteren Parameter konnten kategorial eingetragen werden. Abbildung 2.2 zeigt die Eingabemaske der perioperativen und pathologischen Daten.

praoperative Informationen zur Ansicht

ID: [ ] CID: [ ] FallNr: [ ] PATNR: [ ] Stammmummer: [ ]

VORDERKRANKUNGEN  
Hypothyreose, Onychomykose

Voroperationen  
CCE, Leistenhernien-Op bds

Vortherapie PROSTATA: [ 0 ] NEDADJUVANTETHERAPIE: [ 0 ] AntiAndrogene Therapie pra OP: [ 0 ] TUR-P vor RPX: [ 0 ] BPH bekannt: [ 99 ] weitere Vortherapien: [ 0 ] Charlson Comorbidity Index: [ 0 ]

Gleason1 Stanze: [ 3 ] Gleason2 Stanze: [ 4 ] GleasonSum\_Stanze: [ 7 ] Datum\_Stanzebiopsie: [ 01.01.1999 ] TRUS\_Volumen in ml oder ccm: [ 40 ]

Biops\_insges: [ 10 ] Biops\_pos: [ 3 ] Lokalisation der pos Befunde: [ 2 ] Lok\_pos:Biopsie\_Freieit: [ links ] PSA extern: [ 6,8 ] Ratio fremdPSA: [ ] PSA Charité: [ 5,07 ] fPSA: [ 0,55 ] Ratio PSA: [ 10,9 ]

klinisches Stadium: [ T1c ] GS verschlüsselt: [ 13 ] Grading praep verschlüsselt: [ 99 ] M\_Status: [ 0 ]

DRU suspekt: [ 0 ] Lokalisation des positiven Tastbefundes: [ 0 ] IIEF-Score: [ 20 ] Potenzfunktion: [ 1 ] erhalten Wichtigkeit Potenzersatz: [ 1 ] wichtig

Kontinenz erhalten?: [ 1 ] Wie oft kommt es zum unwillkürlichen Urinverlust?: [ 0 ] Wie hoch ist der Urinverlust?: [ 0 ] Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?: [ 0 ] Wann kommt es zu Urinverlust?: [ 0 ]

IPSS Frage1bis 7: [ 12 ] IPSS Zus Lebensqualität: [ 6 ] GKSZ erhalten: [ 0 ] GKSZ suspekt?: [ 99 ] weitere Bildgebung: [ 99 ] suspekt?: [ 99 ]

Schließen

Abbildung 2.1: Screenshot der *Microsoft Access*® Datenbank. Eingabefenster der präoperativen Daten

F\_OP\_2 : Formular

OP Pathologie Komplikationen

Enummer: [ ] pT: [ 23 ] Grading aus Pathobericht: [ 2 ]

Prostatagewicht: [ 57 ] Lymphknotenstatus N: [ 99 ] Anz. pos. LK: [ 0 ] Anz. LK: [ 0 ]

PATHO STADIUM:  
pT2c

Absetzungsrän der tumorfrei R: [ 0 ] Infiltration des neuro-vaskulären Bündels?: [ 99 ] Perineuralscheiden infiltriert: [ 99 ]

Gleason1: [ 3 ] LOPM: [ 0 ] Ist der positive Schnittrand multilokulär?: [ ]

Gleason2: [ 4 ] NOPM: [ ]

ggf. Gl.3: [ 99 ] Sum. WOPM: [ ] Gleason1 R1: [ ] Gleason2 R1: [ ]

GLEASON Summe: [ 7 ] PSM nach Pettus: [ 0 ] Summe Gleason R1: [ ]

Kapselinzision: [ ] Inzision: [ ]

Zur Eingabe der postoperativen Komplikationen, wechseln Sie bitte auf den Reiter "Komplikationen"

Abbildung 2.2: Screenshot der *Microsoft Access*® Datenbank. Eingabefenster der perioperativen und pathologischen Daten

In der vorliegenden Studie wurden folgende Detailparameter berücksichtigt:

#### Präoperative Parameter

- Aufnahme datum, Alter, Geburtsdatum
- Größe und Gewicht der Patienten zur Berechnung des BMI
- Vorerkrankungen, abdominelle Voroperationen
- Erhebung des *Charlson-Comorbidity-Index* [109]
- benigne Prostatahyperplasie (BPH) bekannt, TUR-P in Vorgeschichte
- Erhebung der Vorsorge- und Screening-Parameter:
  - digital-rektale Untersuchung (DRU)
  - Transrektaler Ultraschall (TRUS) mit Stanzbiopsie-Entnahme
- Differenzierungsgrad des Tumors anhand des klinischen *Gleason-Scores* [88]
  - *Gleason* < 7
  - *Gleason* = 7
  - *Gleason* > 7
- klinisches Tumorstadium nach TNM-Klassifikation [85]
- Labor: PSA-Wert in ng/ml (auswärtig erhoben und selbst bestimmt), fPSA in ng/ml, PSA-Ratio, Hämoglobinwert präoperativ in g/dl
- neoadjuvante Therapie, antiandrogene Therapie

#### Perioperative Parameter

- Operationsdatum, Operationsverfahren (LRP/RRP), Operationszeit in Minuten, Operateur
- Anzahl der Operateure und Klassifizierung in Subgruppen nach der Anzahl durchgeführter Operationen:
  - ≤ 100 Operationen
  - > 100 - 200 Operationen
  - > 200 Operationen
- Blutverlust in ml laut Operationsbericht
- nervenschonende Operationsweise (ja/nein)
- pelvine Lymphadenektomie (ja/nein)
- Komplikationen nach *Clavien-Dindo*-Klassifikation [110]
  - *Clavien* 0 - 2

- *Clavien 3a*
- *Clavien 3b*

#### Histopathologische Parameter

- Differenzierungsgrad des Tumors anhand des *Gleason-Scores* [88]
  - *Gleason* < 7
  - *Gleason* = 7
  - *Gleason* > 7
- pathologisches Tumorstadium anhand des TNM-Systems [85]
  - Tumorausdehnung: ≤ pT2, pT3a, pT3b, pT4
  - Absetzungsrand: R0, R1, RX
  - Lymphknotenbefall: pN0, pN1, pNX
- Gewicht des Prostatektomie-Resektats in g

#### Postoperative Parameter

- postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen
- Komplikationen nach *Clavien-Dindo*-Klassifikation [110]
  - ≤ *Clavien 2*
  - *Clavien 3a*
  - *Clavien 3b*
  - *Clavien 4*
  - *Clavien 5*
- Anzahl notwendiger Revisions-Operationen
- Labor: Hämoglobinwert postoperativ in g/dl
- Dauerkatheter-Verweildauer in Tagen
- Anastomosendichtigkeit (überprüft per MCU)
- Dauer der *Follow-Up*-Periode in Monaten
- PSA-Werte postoperativ mit Untersuchungsdatum
- Art und Zeitpunkt weiterer postoperativer Therapiemaßnahmen
- rezidivfreies Überleben postoperativ als PSA-Rezidivfreiheit in Monaten
- Mortalitätsrate
- funktionelle Parameter (Potenz, Kontinenz, Lebensqualität, Einlagen)

Zur Erhebung der Nachsorgedaten wurde ein im interdisziplinären Prostatakrebszentrum der Charité vorhandener Nachsorge-Fragebogen modifiziert bezüglich der Anforderungen dieser Arbeit und an alle relevanten Patienten verschickt. Für eine höhere Rücklaufquote lag dem Fragebogen ein frankierter und voradressierter Rückumschlag bei. Der Fragebogen (Abbildung 2.3) umfasst neben den persönlichen Daten des Patienten alle für die Nachsorge wichtigen Therapiedaten, wie den aktuellen PSA-Wert inklusive Abnahmedatum sowie bekannte, ältere PSA-Werte postoperativ, und Fragen zur weiterführenden Therapie (*Wait and See*, Radiatio, Hormonablation, Chemotherapie).

### Allgemeine Nachsorgedaten

(Entsprechendes bitte ankreuzen und eintragen)

Name	Geb. Datum	Aktueller PSA-Wert
Vorname	OP Datum	Datum PSA-Wert
Ist eine weitere Therapie nach der radikalen Prostatektomie erfolgt?		
Nein, keine	Ja, Bestrahlung	Zeitraum:
	Ja, Hormontherapie	Zeitraum:
Mussten bei Ihnen im Zusammenhang mit Ihrer Prostatakrebskrankung noch weitere Folgeoperationen durchgeführt werden?		
Nein, keine	Ja, welche:	Wann?
Sind bei Ihnen nach der Prostatektomie Tumorabsiedelungen (Metastasen) aufgetreten?		
Nein, keine	Ja, wo:	Wann?
Ist bei Ihnen Geschlechtsverkehr möglich?		
Ja	Nein	
Verwenden Sie Hilfsmittel für die Erektion?		
Ja	Nein	
Bitte auswählen:		
<input type="checkbox"/> Viagra o.ä. (Tabletten) <input type="checkbox"/> Vakuumpumpe <input type="checkbox"/> SKAT (Spritzen) <input type="checkbox"/> andere:		
Bestes Hilfsmittel für Erektion: .....		

Charité Nachsorge beim Prostatakarzinom

Abbildung 2.3: Auszug aus dem Nachsorge-Fragebogen

Für eine zweite Studie [111] wurden funktionelle Daten (Potenzverhalten nach *International Index of Erectile Function*-(IIEF-5)-Fragebogen, Anwendung von Hilfsmitteln zur Erektion, *International Prostate Symptom Score* (IPSS), Inkontinenz-Fragebogen: *Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form*: ICIQ-SF 2004, Fragen zur Lebensqualität QLCQ30) erfasst.

Die erste Abfrage per Fragebogen erfolgte im April 2011 für die LRP-Patienten und im Oktober 2011 für die RRP-Patienten. Bei unvollständigen Angaben wurde versucht, diese durch telefonische Nachfrage beim Patienten oder dem behandelnden niedergelassenen Urologen zu ergänzen. Eine weitere Abfrage im Juli 2012 erfasste neben den 1748 Patienten dieser Studie zusätzlich weitere mehr als 2000 Patienten (insgesamt 3872 Patienten) für das interdisziplinäre Prostatakrebszentrum der Charité. Die gesamte Datenerhebung erstreckte sich von April 2011 bis Mai 2014. Eine letzte, aktualisierende Abfrage für die beiden Kollektive dieser Arbeit erfolgte im März/April 2014.

### 2.3 Statistische Datenauswertung

Grundlage der statistischen Auswertung dieser Arbeit ist ein *Microsoft Excel*® Export von 1748 Patienten-Datensätzen aus der *Microsoft Access*® Datenbank des interdisziplinären Prostatakrebszentrums der Charité, um diese Datensätze mittels der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics*® Version 22 für *OSX*® (SPSS, Chicago, IL, USA) auswerten zu können.

Für kategoriale Variablen wurde der *Chi*<sup>2</sup>-Test bzw. exakte Test nach *Fisher* angewendet. Bei kontinuierlichen Variablen erfolgte die Mittelwertberechnung mit dem *Student's t*-Test sowie der explorativen Datenanalyse und die Medianberechnung mit dem *Mann-Whitney-U*-Test [112].

*Kaplan-Meier*-Überlebenszeitanalysen fanden für die rezidivfreie Überlebenszeit postoperativ und das Gesamtüberleben postoperativ Anwendung. Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem *Log-rank*-Test und dem Test nach *Wilcoxon* (*Breslow*) [112]. Für proportional verteilte Ereignisraten bietet der *Log-rank*-Test die größte Wahrscheinlichkeit (*Power*) zur Detektion wirklich existierender Unterschiede. Kreuzen sich die *Kaplan-Meier*-Kurven, so ist von nicht-proportionaler Verteilung der Ereignisse auszugehen. In diesem Fall liefert der *Wilcoxon*-Test die größere statistische

*Power* [113]. Beide Patientenkohorten wurden untereinander und in Bezug auf weitere prä-, peri- und postoperative Parameter analysiert. Die *Kaplan-Meier*-Analyse liefert für das postoperative rezidivfreie Überleben geschätzte mittlere Zeitintervalle in Monaten sowie prozentuale rezidivfreie Überlebensraten nach ein, drei und fünf Jahren postoperativ.

Neben dem Operationsverfahren als prognosebestimmenden Faktor für das rezidivfreie Überleben wurden mittels *Cox*-Regression weitere Analysen von prä-, peri- und postoperativen Faktoren vorgenommen. Die univariate *Cox*-Regressionsanalyse betrachtet jeden Einflussfaktor für das rezidivfreie Überleben individuell. Bei der multivariaten *Cox*-Regressionsanalyse [112] wird dagegen der kombinatorische Effekt verschiedener Einflussfaktoren auf die Zielvariable rezidivfreies Überleben untersucht. Dabei erfolgt keine Unterteilung in die Patientenkollektive RRP und LRP, sondern das Operationsverfahren wird als einer von vielen Einflussfaktoren analysiert.

Das statistische Signifikanz-Level ist auf  $p < 0,05$  festgelegt. Alle Signifikanz-Niveaus sind, wenn nicht anders vermerkt, als zweiseitige exakte Signifikanz angegeben. Im Ergebnisteil (Kapitel 3) enthalten die Tabellen für kontinuierliche Variablen jeweils den Mittelwert mit 95 %-Konfidenzintervall und den Median mit dem Interquartilbereich 25 - 75 (IQR). Kategoriale Variablen werden als natürliche Zahl  $n$  sowie mit dem entsprechenden prozentualen Anteil (Rundung durch *SPSS*-Software auf eine Nachkommastelle) an der Patientenkohorte aufgeführt. Die Zeile „Gesamt“ enthält für jede Variable die Summe der pro Kohorte ausgewerteten Patientenzahl. Fehlende Werte in jeder Kohorte sind in der Zeile „keine Angabe“ vermerkt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Auswertung

##### 3.1.1 Präoperative Parameter

Das mittlere Alter der RRP-Patienten liegt bei 64,4 Jahren, mit einem Minimum von 42 Jahren und einem Maximum von 77 Jahren. Die LRP-Kohorte ist im Mittel 63,3 Jahre alt, mit einem Minimum von 46 Jahren und einem Maximum von 77 Jahren. Damit weisen beide Kohorten in der Altersverteilung einen signifikanten Unterschied auf.

Tabelle 2: Altersverteilung in den Patientenkohorten

Jahre	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	64,4 (63,9 - 64,9)	63,3 (62,9 - 63,7)	< 0,0001 **
Median (IQR)	65,8 (60,3 - 69,2)	64,7 (58,7 - 68,0)	< 0,0001 ***
Gesamt	729	1018	
keine Angabe	0	1	
Explorative Datenanalyse; **: <i>T</i> -Test; ***: <i>Mann-Whitney-U</i> -Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Der *Body-Mass-Index* (BMI; Körpergewicht in kg/Körpergröße zum Quadrat) der Patienten beträgt im Mittel bei den RRP-Patienten 26,9 und bei den LRP-Patienten 27,1 ohne signifikanten Unterschied, respektive bei den Median-Werten 26,0 und 27,0 mit signifikantem Unterschied.

Tabelle 3: *Body-Mass-Index* (BMI) in kg/m<sup>2</sup>

BMI	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	26,9 (26,6 - 27,1)	27,1 (26,8 - 27,3)	0,226 **
Median (IQR)	26,0 (24,0 - 28,0)	27,0 (25,0 - 29,0)	0,041 ***
Explorative Datenanalyse; **: <i>T</i> -Test; ***: <i>Mann-Whitney-U</i> -Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Die Verteilung über die BMI Gruppen  $< 18,5$  (Untergewicht),  $18,5 \leq \text{BMI} < 25$  (Normalgewicht),  $25 \leq \text{BMI} < 30$  (Übergewicht) und  $\geq 30$  (Adipositas) ist signifikant.

Tabelle 4: *Body-Mass-Index* Kategorien in n (%)

BMI	RRP	LRP	p-Wert
BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$	0 (0,0 %)	5 (0,5 %)	0,020 *
$18,5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$	175 (25,1 %)	206 (20,1 %)	
$25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$	391 (56,1 %)	582 (58,2 %)	
BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	131 (18,8 %)	212 (21,2 %)	
Gesamt	697 (100,0 %)	1000 (100,0 %)	
keine Angabe	32	19	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die Volumen der Prostatae, bestimmt mittels transrektalem Ultraschall, sind in der RRP-Kohorte sowohl im Mittelwert als auch im Median signifikant größer als in der LRP-Kohorte.

Tabelle 5: Befund des transrektalen Ultraschalls (TRUS)

Volumen in ml	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	41,2 (39,7 - 42,7)	38,2 (37,1 - 39,3)	0,002 **
Median (IQR)	35,0 (29,0 - 48,3)	34,0 (26,0 - 45,0)	0,002 ***
Gesamt	702 (100,0 %)	1001 (100,0 %)	
keine Angabe	27	18	
Explorative Datenanalyse; **: <i>T</i> -Test; ***: <i>Mann-Whitney-U</i> -Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Insgesamt 35,4 % der Patienten der RRP-Kohorte zeigen bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) einen positiven Tastbefund. In der LRP Kohorte beträgt der Anteil positiver Tastuntersuchungen 28,2 %. Damit sind die Unterschiede bezüglich der Tastbefunde in beiden Gruppen signifikant.

Tabelle 6: Befunde der digitalen rektalen Untersuchungen

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
ja	241 (35,4 %)	283 (28,2 %)	0,002 *
nein	440 (64,6 %)	721 (71,8 %)	
Gesamt	681 (100,0 %)	1004 (100,0 %)	
keine Angabe	48	15	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Mittelwert und Median sind für das präoperativ gemessene PSA ebenfalls signifikant höher in der RRP-Kohorte gegenüber der LRP-Kohorte. Bei der Differenzierung des PSA in niedrige ( $PSA \leq 10$  ng/ml), mittlere ( $10$  ng/ml  $< PSA \leq 20$  ng/ml) und hohe ( $PSA > 20$  ng/ml) Werte zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede.

Tabelle 7: PSA-Wert präoperativ in ng/ml

	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	11,8 (10,5 - 13,1)	8,8 (8,3 - 9,3)	< 0,0001 **
Median (IQR)	7,1 ( 4,9 - 11,5)	6,8 (4,6 - 10,4)	0,005 ***
PSA-Kategorien in n (%)			
$\leq 10$ ng/ml	513 (70,4 %)	746 (73,2 %)	0,001 *
$10 < PSA \leq 20$ ng/ml	132 (18,1 %)	206 (20,2 %)	
$> 20$ ng/ml	84 (11,5 %)	67 (6,6 %)	
Gesamt	729 (100,0 %)	1018 (100,0 %)	
keine Angabe	0	1	
Explorative Datenanalyse; **: <i>T</i> -Test; ***: <i>Mann-Whitney-U</i> -Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75 *: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Bei Einteilung nach klinischem Stadium präoperativ resultieren weniger RRP-Patienten (62,6 %) mit einem niedrigen Stadium  $\leq$  cT1c im Vergleich zu den LRP-Patienten (70,7 %). Im klinischen Stadium cT2 und cT3 ist die Gruppe der RRP-Patienten jeweils prozentual größer gegenüber den LRP-Patienten. Alle Unterschiede sind statistisch signifikant.

Tabelle 8: Klinisches Stadium präoperativ

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
≤ cT1c	456 (62,6 %)	720 (70,7 %)	< 0,0001 *
cT2	258 (35,4 %)	293 (28,8 %)	
cT3	15 (2,1 %)	6 (0,6 %)	
Gesamt	729 (100,0 %)	1019 (100,0 %)	
keine Angabe	0	0	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die feingewebliche Untersuchung des Differenzierungsgrades anhand der Stanzbiopsien liefert in beiden Patientenkohorten signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse sind nach dem *Gleason*-Summenscore unterteilt in die Gruppen *Gleason* < 7, *Gleason* = 7 und *Gleason* > 7.

In der LRP-Kohorte ist der Anteil der besser differenzierten PCa mit einem *Gleason*-Score < 7 höher als in der RRP-Kohorte. Bei den schlechter differenzierten und entdifferenzierten Karzinomen mit einem Score von 7 und > 7 weist die RRP-Kohorte jeweils einen größeren Patientenanteil auf als die LRP-Kohorte.

Tabelle 9: *Gleason*-Score der Stanzbiopsie präoperativ

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
< 7	299 (41,3 %)	526 (51,8 %)	< 0,0001 *
= 7	290 (40,1 %)	380 (37,4 %)	
> 7	135 (18,6 %)	109 (10,7 %)	
Gesamt	724 (100,0 %)	1015 (100,0 %)	
keine Angabe	5	4	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Auch in der daraus abgeleiteten *D'Amico*-Risikoklassifizierung zeigen sich signifikante Unterschiede in beiden Kohorten. Dabei überwiegen in der LRP-Kohorte die Anteile der als *low-risk* und *intermediate-risk* eingestuft Patienten. Die RRP-Kohorte weist jedoch prozentual einen größeren Anteil von *high-risk* Tumoren auf.

Tabelle 10: präoperative Risikoklassifizierung nach *D'Amico*

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
<i>Low</i>	212 (29,1 %)	395 (38,8 %)	< 0,0001 *
<i>Intermediate</i>	296 (40,6 %)	434 (42,7 %)	
<i>High</i>	221 (30,3 %)	188 (18,5 %)	
Gesamt	729 (100,0 %)	1017 (100,0 %)	
keine Angabe	0	2	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Eine Betrachtung der neoadjuvanten Therapien beider Kohorten liefert keine signifikanten Unterschiede. In beiden Patientengruppen beträgt der Anteil der Patienten ohne neoadjuvante Therapie ca. 95 %. Bei 4 Patienten (0,6 %) der RRP-Kohorte bzw. 5 Patienten (0,5 %) der LRP-Kohorte zeigt sich präoperativ ein stark abfallender PSA-Wert (mindestens um Faktor 3), wobei für die Patienten keine Informationen über eine neoadjuvante Therapie bekannt sind.

Tabelle 11: Neoadjuvante Therapie

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
nein	689 (94,8 %)	965 (95,2 %)	0,124 *
Anti-Androgene	15 (2,1 %)	31 (3,1 %)	
LHRH-Analoga	19 (2,6 %)	13 (1,3 %)	
PSA auffällig	4 (0,6 %)	5 (0,5 %)	
Gesamt	727 (100,0 %)	1014 (100,0 %)	
keine Angabe	2	5	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

### 3.1.2 Perioperative Parameter

Die Operationsverfahren weisen signifikante Unterschiede in den Operationszeiten auf. Der Mittelwert für die Operationszeit von retropubisch offen durchgeführten Operationen beträgt 139 Minuten (minimale Dauer: 66 min; maximale Dauer: 450 min). Laparoskopisch durchgeführte Operationen benötigen im Mittel eine Operationsdauer

von 217 Minuten (minimale Dauer: 70 min; maximale Dauer: 565 min). Bei der RRP-Kohorte fehlen für vergleichsweise viele Patienten die Angaben zur Operationszeit.

Tabelle 12: Operationsdauer in Minuten

	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	138,7 (135,3 - 142,0)	217,4 (213,6 - 221,1)	< 0,0001 **
Median (IQR)	135,0 (108,0 - 164,0)	210,0 (108,0 - 164,0)	< 0,0001 ***
Gesamt	624 (100,0 %)	1005 (100,0 %)	
keine Angabe	105	14	
Explorative Datenanalyse; **: T-Test; ***: Mann-Whitney-U-Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Beide Kohorten unterscheiden sich signifikant im prozentualen Anteil pelviner Lymphadenektomien.

Tabelle 13: Pelvine Lymphadenektomie

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
nein	167 (22,9 %)	666 (65,4 %)	< 0,0001 *
ja	562 (77,1 %)	352 (34,6 %)	
Gesamt	729 (100,0 %)	1018 (100,0 %)	
keine Angabe	0	1	
*: Exakter Test nach Fisher, exakte Signifikanz (2-seitig)			

In beiden Patientenkohorten erfolgte die Operation unter Beachtung des präoperativen Risikoprofils, der technischen Durchführbarkeit und umfassender Aufklärung der Patienten nervenschonend. Entsprechend der Tumorausdehnung und möglichen Verwachsungen wurde der Eingriff einseitig (unilateral) oder beidseitig (bilateral) nervenschonend durchgeführt. Dabei war bei der RRP-Kohorte sowohl der Gesamtanteil der nervenschonenden Operationen als auch der Anteil der Operationen mit bilateralem Nervenerhalt signifikant größer als bei der LRP-Kohorte.

Tabelle 14: Nervenschonende Operationsweise

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
nein	106 (14,6 %)	312 (31,0 %)	< 0,0001 *
unilateral	25 (3,4 %)	157 (15,6 %)	
bilateral	596 (82,0 %)	538 (53,4 %)	
Gesamt	727 (100,0 %)	1007 (100,0 %)	
keine Angabe	2	11	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die intraoperativen Komplikationen nach *Clavien-Dindo*-Klassifikation zeigen signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten. Die große Mehrheit der Patienten in beiden Kohorten konnte ohne Abweichung vom normalen intraoperativen Verlauf behandelt werden oder zeigte nur leichte Komplikationen (*Clavien* 0 - 2). Als schwerwiegende Komplikationen traten in diesen Kohorten Komplikationen der *Clavien*-Kategorie 3b auf: 5 Fälle (0,7 %) in der RRP-Kohorte und 25 Fälle (2,6 %) in der LRP-Kohorte.

Tabelle 15: Intraoperative Komplikationen nach *Clavien-Dindo*

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
<i>Clavien</i> 0 - 2	721 (98,9 %)	942 (97,4 %)	0,001 *
<i>Clavien</i> 3a	3 (0,4 %)	0 (0,0 %)	
<i>Clavien</i> 3b	5 (0,7 %)	25 (2,6 %)	
Gesamt	729 (100,0 %)	967 (100,0 %)	
keine Angabe	0	52	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die 1748 Patienten beider Kohorten wurden von 17 verschiedenen Operateuren operiert. Vier Operateure arbeiteten in beiden Verfahren, sodass sich in der Gesamtauswertung die Anzahl der Operateure auf 21 erhöht. Bei der Betrachtung der Operationszahlen ist erkennbar, dass 649 Patienten und damit fast 2/3 der LRP-Kohorte von nur zwei Operateuren operiert wurden. Etwa 90 % der RRP-Kohorte wurde von vier Operateuren versorgt. In beiden Kohorten sind jeweils sieben Operateure vertreten, die weniger als 100 Operationen abgeleistet haben.

Tabelle 16: Gesamtzahl Operationen und Operateure

n (%)	RRP		LRP	
	Operationen	Operateure	Operationen	Operateure
≤ 100 OPs	87 (11,9 %)	7	200 (19,7 %)	7
> 100 - 200 OPs	642 (88,1 %)	4	170 (16,5 %)	1
> 200 OPs	0 (0,0 %)	0	649 (63,8 %)	2
Gesamt	729 (100,0 %)	11	1019 (100,0 %)	10
Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig); p-Wert = 0,0001				

Da hier nur die Anzahl der durchgeführten Operationen pro Operateur im Untersuchungszeitraum der Studie wiedergegeben wird, ist keine definitive Schlussfolgerung bezüglich der Operationserfahrung der einzelnen Operateure ableitbar, da einige Operateure bereits Erfahrung mit dem jeweiligen Verfahren vor dem Untersuchungszeitraum gesammelt haben.

### 3.1.3 Histopathologische Parameter

Beide Patientenkohorten unterscheiden sich nicht signifikant im Gewicht des Prostatektomiepräparates.

Tabelle 17: Gewicht des Prostatektomiepräparates

Gewicht in g	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	56,3 (54,2 - 58,4)	54,3 (52,9 - 55,6)	0,097 **
Median (IQR)	51,3 (40,0 - 65,0)	50,0 (41,0 - 63,0)	0,251 ***
Gesamt	720 (100,0 %)	985 (100,0 %)	
keine Angabe	9	34	
Explorative Datenanalyse; **: <i>T</i> -Test; ***: <i>Mann-Whitney-U</i> -Test			
Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Für das Tumorstadium resultieren anhand des histologischen Resektionsbefundes ebenso signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientenkohorten, wie auch schon bereits für das präoperative klinische Tumorstadium nachgewiesen. In den niedrigen Stadien, pT2 und pT3a, dominieren die Patienten der LRP-Kohorte (70,5 % bzw.

20,8 %) gegenüber der RRP-Kohorte (60,4 % bzw. 18,5 %). Das pathologische Stadium pT3b liegt bei 10,0 % der RRP-Kohorte und 5,7 % der LRP-Kohorte vor. Bei Zusammenfassung von Tumorstadium pT4 und allen Stadien mit positivem Lymphknotenbefall (pN1) überwiegen die Patienten der RRP-Kohorte (11,0 %) gegenüber der LRP-Kohorte (3,0 %). Der Anteil positiver LK (pN1) insgesamt beträgt 78 Fälle (10,7 %) in der RRP-Kohorte und 28 Fälle (2,8 %) in der LRP-Kohorte.

Tabelle 18: Pathologisches Stadium:

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
≤ pT2	440 (60,4 %)	718 (70,5 %)	< 0,0001 *
pT3a	135 (18,5 %)	212 (20,8 %)	
pT3b	73 (10,0 %)	58 (5,7 %)	
pT4 u./o. pN1	80 (11,0 %)	31 (3,0 %)	
Gesamt	728 (100,0 %)	1019 (100,0 %)	
keine Angabe	1	0	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die Betrachtung des Absetzungsrandes des Prostatektomiepräparates liefert bezogen auf alle Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Operationskohorten. Einen positiven Schnittrand (R1) im Präparat weisen 26,7 % der Patienten der RRP-Kohorte und 29,7 % der Patienten der LRP-Kohorte auf.

Tabelle 19: Resektionsstatus

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
R0	522 (73,3 %)	707 (70,3 %)	0,193 *
R1	190 (26,7 %)	298 (29,7 %)	
Gesamt	712 (100,0 %)	1005 (100,0 %)	
keine Angabe	17	14	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Bei Vergleich der Verteilung der positiven Schnittränder auf die pathologischen Tumorstadien zeigen sich für zwei Stadien signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen beiden Patientengruppen. So ist für das Stadium pT2-R1 der Unterschied

zwischen RRP-Kohorte (14,1 %) und LRP-Kohorte (19,5 %) mit  $p = 0,024$  signifikant. Für das Tumorstadium pT3a-R1 resultiert ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,019$ ) zwischen RRP-Kohorte (36,6 %) und LRP-Kohorte (50,2 %).

Tabelle 20: Pathologisches Stadium und Resektionsstatus

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
≤ pT2-R0	371 (85,9 %)	571 (80,5 %)	0,024 *
≤ pT2-R1	61 (14,1 %)	138 (19,5 %)	
Gesamt ≤ pT2	432 (100,0 %)	709 (100,0%)	
pT3a-R0	83 (63,4 %)	104 (49,8 %)	0,019 *
pT3a-R1	48 (36,6 %)	105 (50,2 %)	
Gesamt pT3a	131 (100,0 %)	209 (100,0%)	
pT3b-R0	36 (50,0 %)	25 (43,9 %)	0,595 *
pT3b-R1	36 (50,0 %)	32 (56,1 %)	
Gesamt pT3b	72 (100,0 %)	57 (100,0%)	
pT4 u./o. N1 R0	32 (41,6 %)	7 (23,3 %)	0,117 *
pT4 u./o. N1 R1	45 (58,4 %)	23 (76,7 %)	
Gesamt pT4 u./o N1	77 (100,0 %)	30 (100,0 %)	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Der *Gleason-Score* des Prostatektomiepräparates unterscheidet sich nicht signifikant in beiden Patientenkohorten.

Tabelle 21: *Gleason-Score* postoperativ

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
< 7	164 (22,7 %)	254 (25,1 %)	0,232 *
= 7	430 (59,6 %)	607 (59,9 %)	
> 7	128 (17,7 %)	152 (15,0 %)	
Gesamt	722 (100,0 %)	1013 (100,0 %)	
keine Angabe	7	6	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

### 3.1.4 Postoperative Parameter

Der Vergleich der postoperativ erhobenen Komplikationen nach der *Clavien-Dindo*-Klassifikation zeigt für die Verteilungen der einzelnen Schweregrade signifikant unterschiedliche Ergebnisse in beiden Patientenkohorten, wobei keine oder geringgradige Komplikationen (*Clavien* Grad 0 - 2) in beiden Gruppen mit einem Anteil von über 90 % zu finden sind. Der Anteil niedriger Komplikationen der Einstufung *Clavien* Grad 3a (Intervention ohne Allgemeinanästhesie) ist in der RRP-Kohorte fast dreimal so hoch wie in der LRP-Kohorte. Schwerwiegendere Komplikationen ab *Clavien* Grad 3b (Intervention mit Allgemeinanästhesie) und *Clavien* Grad 4 (lebensbedrohliche Komplikationen mit intensivmedizinischen Maßnahmen) treten dagegen im Vergleich zur RRP-Kohorte mehrheitlich, mit doppelt so hohem Anteil, in der LRP-Kohorte auf. Ein Patient in dieser Kohorte verstarb an den direkten Folgen der Prostatektomie (*Clavien* 5).

Tabelle 22: Postoperative Komplikationen nach *Clavien-Dindo*

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
<i>Clavien</i> 0 - 2	676 (93,9 %)	909 (92,8 %)	0,003 *
<i>Clavien</i> 3a	23 (3,2 %)	13 (1,3 %)	
<i>Clavien</i> 3b	15 (2,1 %)	39 (4,0 %)	
<i>Clavien</i> 4	6 (0,8 %)	17 (1,7 %)	
<i>Clavien</i> 5	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	
Gesamt	720 (100,0 %)	979 (100,0 %)	
keine Angabe	9	40	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die Auswertung der notwendigen Revisionsoperationen nach Prostatektomie zeigt für beide Patientenkohorten signifikante Unterschiede. Über 90 % beider Kohorten benötigten keine Revisionsoperation. Der Anteil der einmal revidierten Patienten in beiden Kohorten ist mit 58 Fällen (5,9 %) in der LRP-Kohorte und 42 Fällen (5,8 %) in der RRP-Kohorte nahezu gleich. Bei 12 laparoskopisch operierten Patienten (1,2 %) waren weitere Revisionseingriffe notwendig. Dabei wurden 8 Patienten (0,8 %)

zweifach, 3 Patienten (0,3 %) dreifach und ein Patient (0,1 %) sogar achtfach revidiert. Dieser Patient entspricht dem in Tabelle 22 als *Clavien* Grad 5 klassifizierten Fall.

Tabelle 23: Anzahl durchgeführter Revisionsoperationen

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
0 / keine	683 (94,2 %)	912 (92,9 %)	0,005 *
1 OP	42 (5,8 %)	58 (5,9 %)	
≥ 2 OPs	0 (0,0 %)	12 (1,2 %)	
Gesamt	725 (100,0 %)	982 (100,0 %)	
keine Angabe	4	37	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Die mediane und die mittlere postoperative Krankenhausverweildauer in beiden Kohorten weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Im Mittel konnten die RRP-Patienten nach 5,3 Tagen und die LRP-Patienten nach 5,7 Tagen die Klinik verlassen. Die mediane Krankenhausverweildauer postoperativ ist dagegen bei der LRP-Kohorte kürzer als bei der RRP-Kohorte. Für die RRP-Kohorte wurde eine minimale postoperative Verweildauer von 2 Tagen und ein Maximum von 43 Tagen gefunden, respektive im Minimum 2 Tage und im Maximum 102 Tage in der LRP-Kohorte. Die im Einzelfall extrem lange Verweildauer von 102 Tagen bei der LRP-Kohorte begründet die Gegenläufigkeit zwischen Mittelwert und Median in der postoperativen Krankenhausverweildauer.

Tabelle 24: Krankenhausverweildauer postoperativ in Tagen

	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	5,3 (5,1 - 5,5)	5,7 (5,3 - 6,0)	0,066 **
Median (IQR)	5,0 (4,0 - 6,0)	4,0 (4,0 - 6,0)	0,237 ***
Gesamt	728 (100 %)	986 (100 %)	
keine Angabe	1	33	
Explorative Datenanalyse; **: <i>T</i> -Test; ***: <i>Mann-Whitney-U</i> -Test			
Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Die Dauerkatheter-Verweildauer (DK) unterscheidet sich in beiden Gruppen signifikant. Nach im Mittel 5,7 Tagen erfolgte in der RRP-Kohorte die DK-Entfernung schneller als in der LRP-Kohorte (10,5 Tage). Die minimale Dauer der DK-Nutzung war in beiden Kohorten mit 3 Tagen vergleichbar. Für die maximale Dauer resultierten 31 Tage in der RRP-Kohorte und 101 Tage in der LRP-Kohorte. Der Maximalwert der DK-Nutzung in dieser Kohorte und die maximale postoperative Krankenhausverweildauer von 102 Tagen wurden für den gleichen Patienten ermittelt.

Tabelle 25: Dauerkatheter-Verweildauer in Tagen

	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	5,7 (5,4 - 6,0)	10,5 (9,9 - 11,0)	< 0,0001 **
Median (IQR)	4,0 (3,0 - 7,0)	8,0 (6,0 - 11,0)	< 0,0001 ***
Gesamt	699 (100 %)	937 (100 %)	
keine Angabe	30	82	
Explorative Datenanalyse; **: T-Test; ***: Mann-Whitney-U-Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

### 3.1.5 Nachsorge Parameter

Die Nachsorgedaten für beide Patientenkohorten wurden in vier individuellen Abfragen per Telefon, schriftlichem Fragebogen sowie durch Kontaktaufnahme mit den behandelnden niedergelassenen Urologen ermittelt.

Tabelle 26: Follow-Up Periode in Monaten

Monate	RRP	LRP	p-Wert
Mittelwert (95%CI)	30,6 (29,2 - 32,0)	45,5 (44,4 - 46,6)	< 0,0001 **
Median (IQR)	26,8 (20,6 - 42,5)	47,2 (34,0 - 57,4)	< 0,0001 ***
Gesamt	499 (100 %)	982 (100 %)	
keine Angabe	230	37	
Explorative Datenanalyse; **: T-Test; ***: Mann-Whitney-U-Test Mittelwert: 95 %-Konfidenz-Intervall; Median: IQR 25 - 75			

Für beide Kohorten existieren keine vollständigen Nachsorgedatensätze, wobei der Anteil fehlender Nachsorgedaten in der RRP-Kohorte größer als in der LRP-Kohorte ist. Die mittlere Nachsorgedauer in der RRP-Kohorte (30,6 Monate) und der LRP-Kohorte (45,5 Monate) unterscheidet sich signifikant.

Die mehrheitliche Anzahl der Patienten der RRP-Kohorte (75,0 %) und der LRP-Kohorte (77,0 %) erhielten bisher keine postoperative Therapie und wurden nach dem *Wait and See* Schema regelmäßig durch PSA-Kontrollen und Anamnese überprüft. Die Anteile der Patienten mit postoperativer Radiatio sind in beiden Kohorten vergleichbar. Hormonablative Verfahren wurden bei 49 Patienten (8,2 %) der RRP-Kohorte und 22 Patienten (2,6 %) der LRP-Kohorte durchgeführt. Die Kombination aus Radiatio und Hormonablation fand bei 28 Patienten der RRP-Kohorte (4,7 %) und 68 Patienten der LRP-Kohorte (7,9 %) Anwendung. Unter der Spalte „sonstige Therapien“ wurden andere Therapien wie zum Beispiel postoperative Chemotherapien zusammengefasst. Dies betraf in beiden Kohorten nur Einzelfälle. Der Vergleich beider Operationskohorten zeigt signifikante Unterschiede in der adjuvanten Therapie.

Tabelle 27: Art der adjuvanten Therapie in der Nachsorge

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
keine / <i>Wait and See</i>	446 (75,0 %)	660 (77,0 %)	< 0,0001 *
Radiatio	66 (11,1 %)	99 (11,6 %)	
Hormonablation	49 (8,2 %)	22 (2,6 %)	
Radiatio + Hormonablation	28 (4,7 %)	68 (7,9 %)	
sonstige Therapien	6 (1,0 %)	8 (0,9 %)	
Gesamt	595 (100,0 %)	857 (100,0 %)	
keine Angabe	134	162	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

71 Patienten (14,3 %) der RRP-Kohorte und 117 Patienten (12,0 %) der LRP-Kohorte zeigten postoperativ über den gesamten Beobachtungszeitraum ein biochemisches Rezidiv, definiert als PSA-Wert-Anstieg  $\geq 0,2$  ng/ml. Damit sind die Unterschiede nicht signifikant. Für die einzelnen histopathologischen Tumorstadien pT2, pT3a, pT3b und pT4 und/oder pN1 resultierten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der biochemischen Rezidivrate, wobei für die Stadien pT2 – pT3b die Rezidivrate in der

LRP-Kohorte anteilig größer ist, während im Stadium pT4 u./o. pN1 die RRP-Kohorte anteilig überwiegt.

Tabelle 28: biochemische Rezidive postoperativ

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
nein	427 (85,7 %)	857 (88,0 %)	0,248 *
ja	71 (14,3 %)	117 (12,0 %)	
pT2	19 (6,5 %)	46 (6,7 %)	1,000 *
pT3a	17 (17,3 %)	43 (21,3 %)	0,447 *
pT3b	11 (23,9 %)	19 (34,5 %)	0,280 *
pT4 u./o. pN1	24 (38,1 %)	9 (33,3 %)	0,812 *
Gesamt	498 (100,0 %)	974 (100,0 %)	
keine Angabe	231	45	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

Aus der LRP-Kohorte sind 25 Patienten (2,5 %) verstorben, respektive 5 Patienten (0,9 %) aus der RRP-Kohorte. Den Nachsorgedaten waren keine Informationen über die Todesursache zu entnehmen. Damit ist nicht nachweisbar, ob der Tod eine Folge der Prostatakarzinom-Erkrankung ist. Die Unterschiede zwischen beiden Patientenkohorten sind statistisch signifikant.

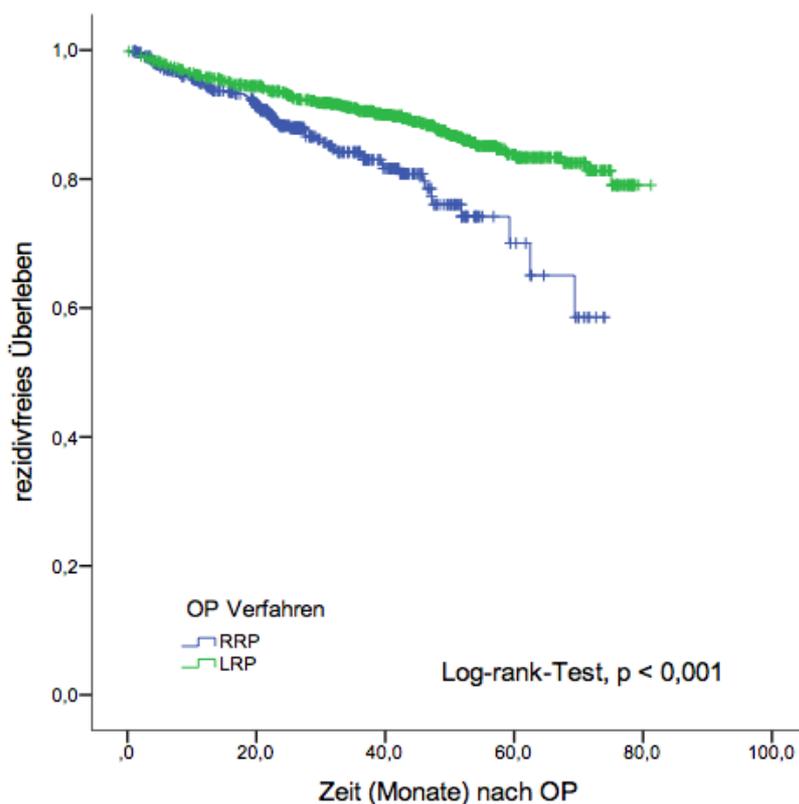
Tabelle 29: Anzahl verstorbener Patienten

n (%)	RRP	LRP	p-Wert
nein	533 (99,1 %)	957 (97,5 %)	0,033 *
ja	5 (0,9 %)	25 (2,5 %)	
Gesamt	538 (100,0 %)	982 (100,0 %)	
keine Angabe	196	37	
*: Exakter Test nach <i>Fisher</i> , exakte Signifikanz (2-seitig)			

### 3.2 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen zum rezidivfreien Überleben

#### 3.2.1 Rezidivfreies Überleben - allgemeine Betrachtung

Die *Kaplan-Meier*-Überlebenszeitanalysen wurden sowohl für das postoperative rezidivfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben für beide Kohorten in Abhängigkeit von einzelnen Untersuchungsparametern berechnet. Da für das Zeitintervall Gesamtüberleben aufgrund der geringen Fallzahl eingetretener Ereignisse (= Tod) keine *Kaplan-Meier*-Analysen berechnet werden konnten, wurde das Gesamtüberleben nicht weiter betrachtet, sondern nur das Zeitintervall rezidivfreies Überleben für die einzelnen Untersuchungsparameter ausgewertet. Alle Zeitangaben sind in Monaten und stellen die geschätzten Mittelwerte der rezidivfreien Überlebenszeit nach *Kaplan-Meier* dar.



	0	20	40	60	80	100
RRP	498	354	118	16	0	0
LRP	974	828	564	180	1	0

Abbildung 3.1: Rezidivfreies Überleben in Monaten für die Gesamtkohorten LRP und RRP, Tabelle - Anzahl der verbliebenen Fälle pro Zeitintervall in den Kohorten

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gesamtkohorten bei der Betrachtung des rezidivfreien Überlebens nach Radikaloperation ohne Berücksichtigung einzelner Untersuchungsparameter. So beträgt die geschätzte rezidivfreie Überlebenszeit im Mittel 60,7 Monate in der RRP-Kohorte und 72,5 Monate in der LRP-Kohorte. Die Tabelle in Abbildung 3.1 zeigt die Anzahl der im *Follow-Up* verbliebenen Fälle pro Zeitintervall für 20, 40, 60, 80 und 100 Monate.

Die Ein-Jahres-Rezidivfreiheit beträgt für die RRP-Kohorte 94,6 % und für die LRP-Kohorte 95,8 %. Für drei und fünf Jahre resultieren bei der RRP-Kohorte rezidivfreie Raten von 83,5 % bzw. 70,1 % und bei der LRP-Kohorte von 90,6 % bzw. 83,3 %.

### 3.2.2 Rezidivfreies Überleben - BMI in kg/m<sup>2</sup>

Die mittlere Dauer rezidivfreien Überlebens ist in der LRP-Kohorte in allen BMI-Kategorien größer als in der RRP-Kohorte, wobei sich die zugehörigen 95 %-Vertrauensintervalle beider Kohorten in den Kategorien nicht überlappen. Diese Unterschiede sind nicht signifikant für die Kategorie BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>. Für die Kategorie 25 ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> wird im *Log-rank*-Test ein signifikanter Unterschied nachgewiesen, im *Wilcoxon*-Test jedoch nicht. In der Kategorie BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> ist zwischen beiden Kohorten mit beiden Testverfahren ein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Tabelle 30: *Kaplan-Meier*-Analyse der Kohorten RRP und LRP nach BMI-Kategorien

MW in Monaten (95%CI)	RRP	LRP	p-Wert	
			<i>Log-rank</i>	<i>Wilcoxon</i>
BMI < 25	61,7 (56,7 - 66,6)	73,5 (70,5 - 76,6)	0,100	0,115
25 ≤ BMI < 30	61,5 (57,8 - 65,1)	70,5 (68,6 - 72,4)	0,009	0,066
BMI ≥ 30	55,1 (47,4 - 62,7)	70,2 (67,0 - 73,4)	0,002	0,006
<i>Kaplan-Meier</i> -Analyse; MW: Mittelwert mit 95 %-Konfidenz-Intervall (95%CI) BMI in kg/m <sup>2</sup>				

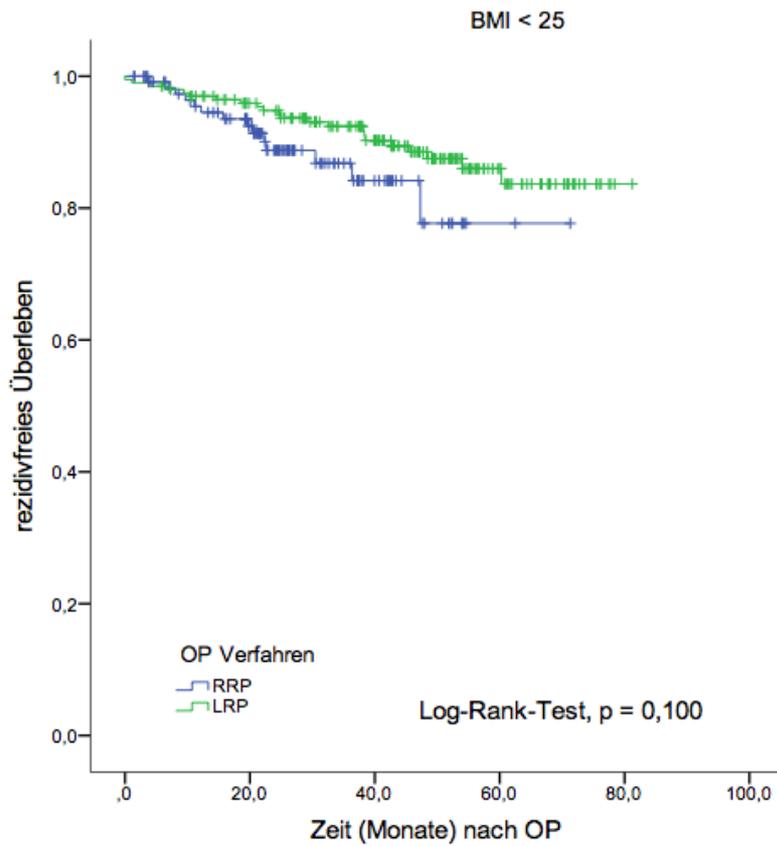


Abbildung 3.2: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>

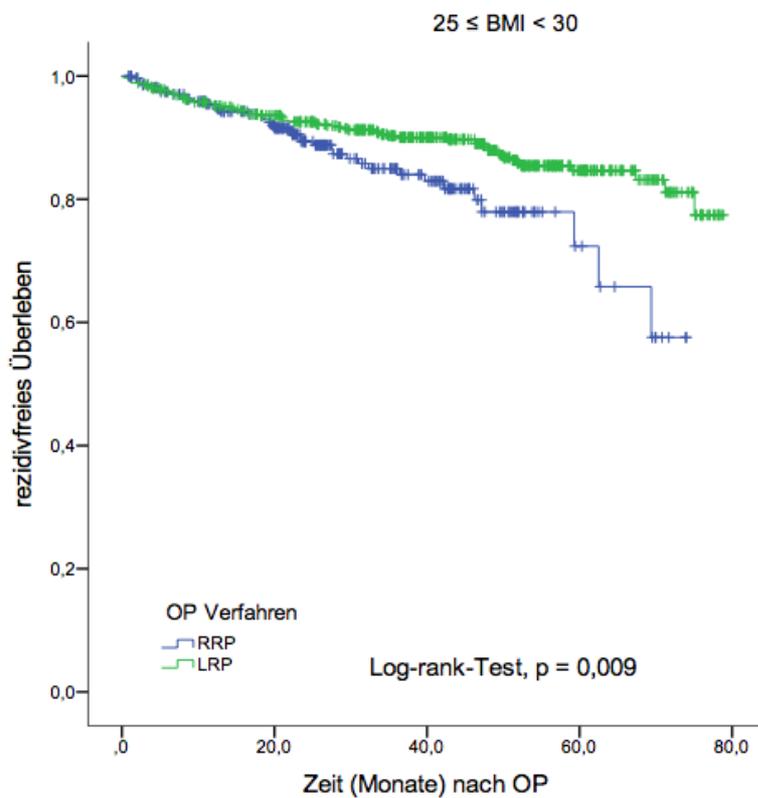


Abbildung 3.3: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für 25 ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>

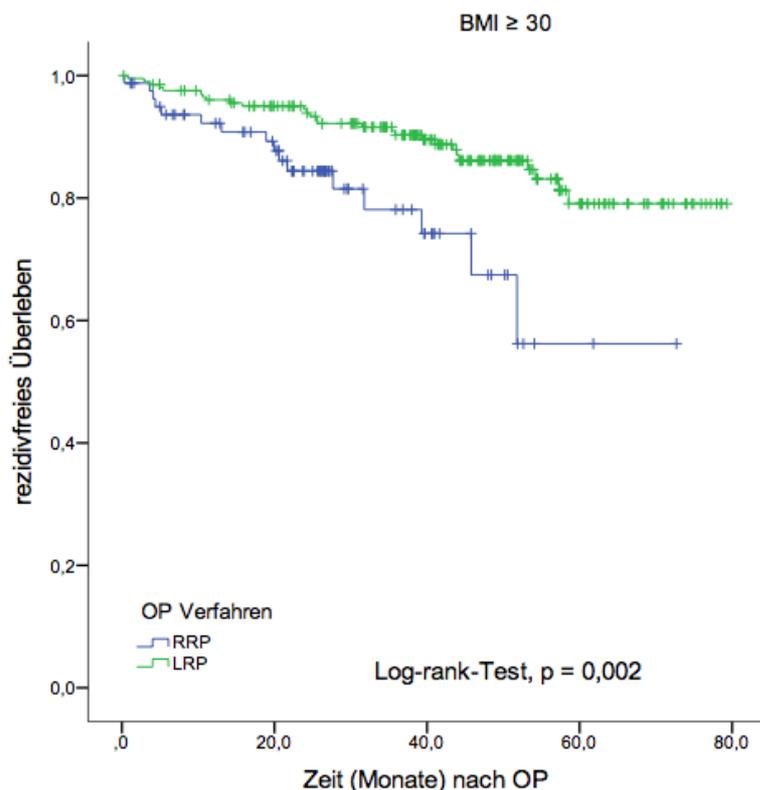


Abbildung 3.4: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

### 3.2.3 Rezidivfreies Überleben - *D'Amico*-Risikoklassifizierung

Die LRP-Kohorte weist in allen drei *D'Amico*-Risikokategorien höhere mittlere Überlebenszeiten auf. Die Unterschiede sind in den Gruppen der *low*- und *intermediate-risk* Patienten statistisch nicht signifikant. Nur in der Gruppe der *high-risk* Patienten besteht in beiden statistischen Testverfahren *Log-rank*-Test und *Wilcoxon*-Test ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkohorten.

Tabelle 31: *Kaplan-Meier*-Analyse der Kohorten RRP und LRP nach *D'Amico*-Risikoklassifizierung

MW in Monaten (95%CI)	RRP	LRP	p-Wert	
			<i>Log-rank</i>	<i>Wilcoxon</i>
<i>Low</i>	65,1 (61,6 - 68,5)	76,5 (74,8 - 78,3)	0,384	0,605
<i>Intermediate</i>	64,4 (60,4 - 68,4)	71,1 (69,0 - 73,2)	0,239	0,447
<i>High</i>	49,0 (43,0 - 55,0)	61,1 (56,7 - 65,6)	0,015	0,046

*Kaplan-Meier*-Analyse; MW: Mittelwert mit 95 %-Konfidenz-Intervall (95%CI)

Tabelle 32 zeigt die prozentualen rezidivfreien Überlebensraten für alle drei *D'Amico*-Risikograde nach drei und fünf Jahren.

Tabelle 32: Rezidivfreies Überleben in Prozent nach 36 und 60 Monaten gemäß der *D'Amico*-Risikoklassifizierung

<i>D'Amico</i> -Risiko	Zeit in Monaten	RRP	LRP
<i>Low</i>	36 Monate	> 91,2 %	95,3 %
	60 Monate	---	89,7 %
<i>Intermediate</i>	36 Monate	88,9 %	91,5 %
	60 Monate	76,6 %	85,1 %
<i>High</i>	36 Monate	63,4 %	77,4 %
	60 Monate	40,2 %	63,7 %

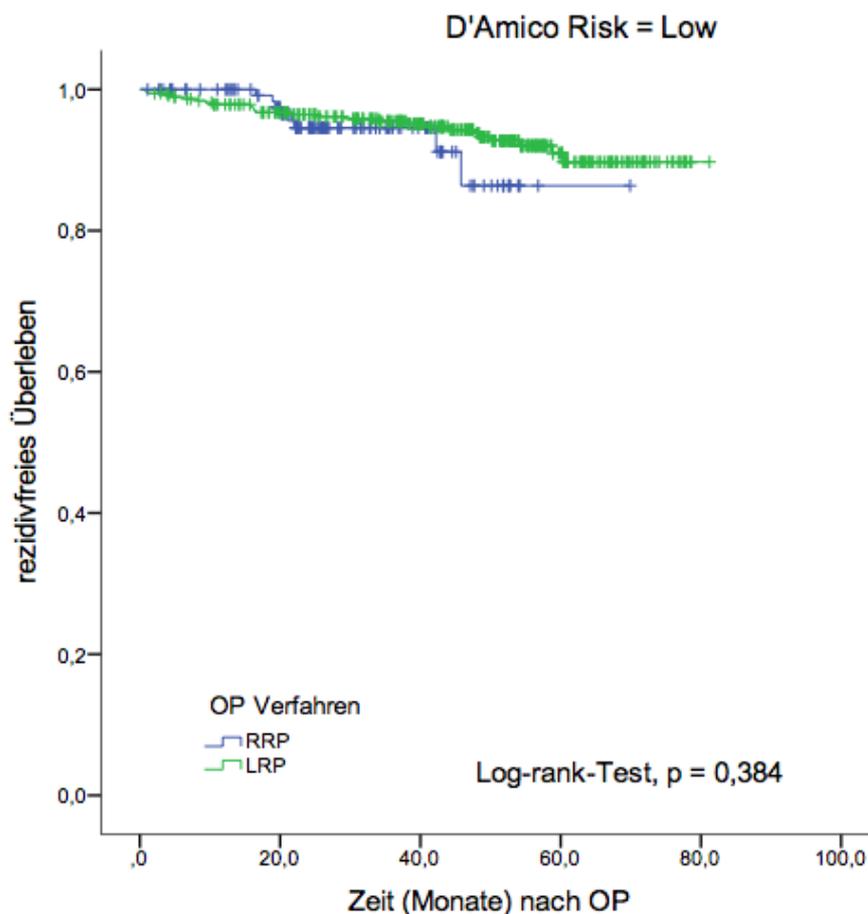


Abbildung 3.5: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für *D'Amico*-Risikogruppe *Low*

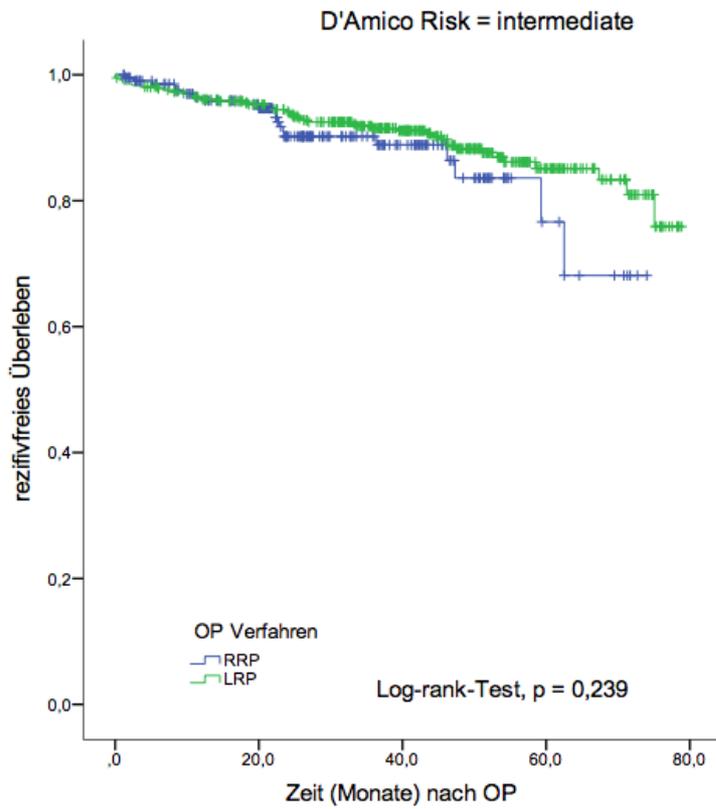


Abbildung 3.6: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für *D'Amico*-Risikogruppe *Intermediate*

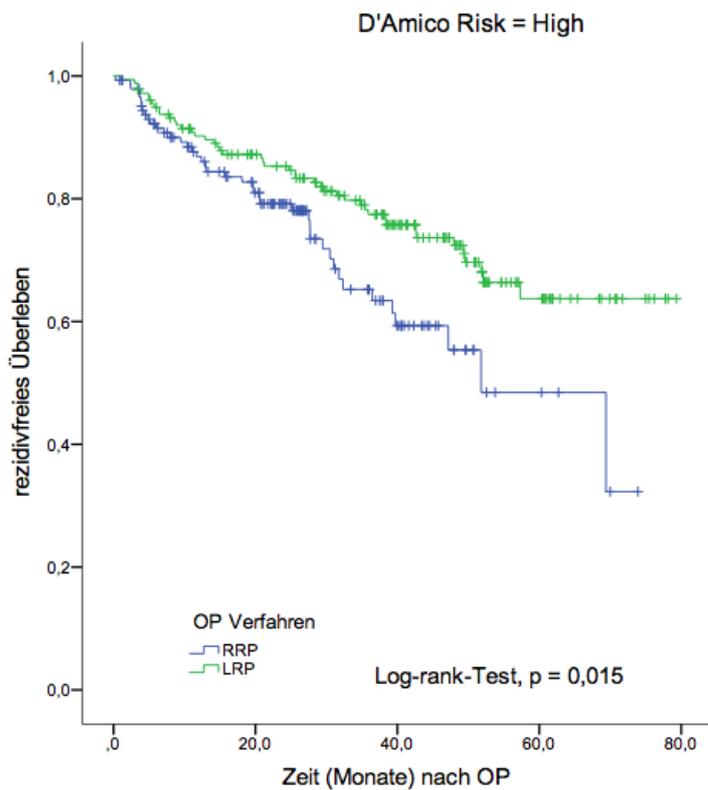


Abbildung 3.7: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für *D'Amico*-Risikogruppe *High*

### 3.2.4 Rezidivfreies Überleben - nervenschonende Operation

Bei nervenschonender Operation ist die mittlere rezidivfreie Zeit in der LRP-Kohorte mit 73,7 Monaten nach beiden Testverfahren signifikant höher als in der RRP-Kohorte (61,6 Monate). Auch für Operationen ohne Nervenschonung weist die LRP-Kohorte signifikant höhere mittlere rezidivfreie Intervalle auf.

Tabelle 33: *Kaplan-Meier*-Überlebenszeitanalyse der Kohorten RRP und LRP bei nervenschonender Operationsweise

MW in Monaten (95%CI)	RRP	LRP	p-Wert	
			<i>Log-rank</i>	<i>Wilcoxon</i>
nein	43,0 (37,6 - 48,3)	68,5 (65,8 - 71,3)	0,017	0,045
ja	61,6 (58,7 - 64,6)	73,7 (72,0 - 75,5)	< 0,0001	0,001

*Kaplan-Meier*-Analyse; MW: Mittelwert mit 95 %-Konfidenz-Intervall (95%CI)

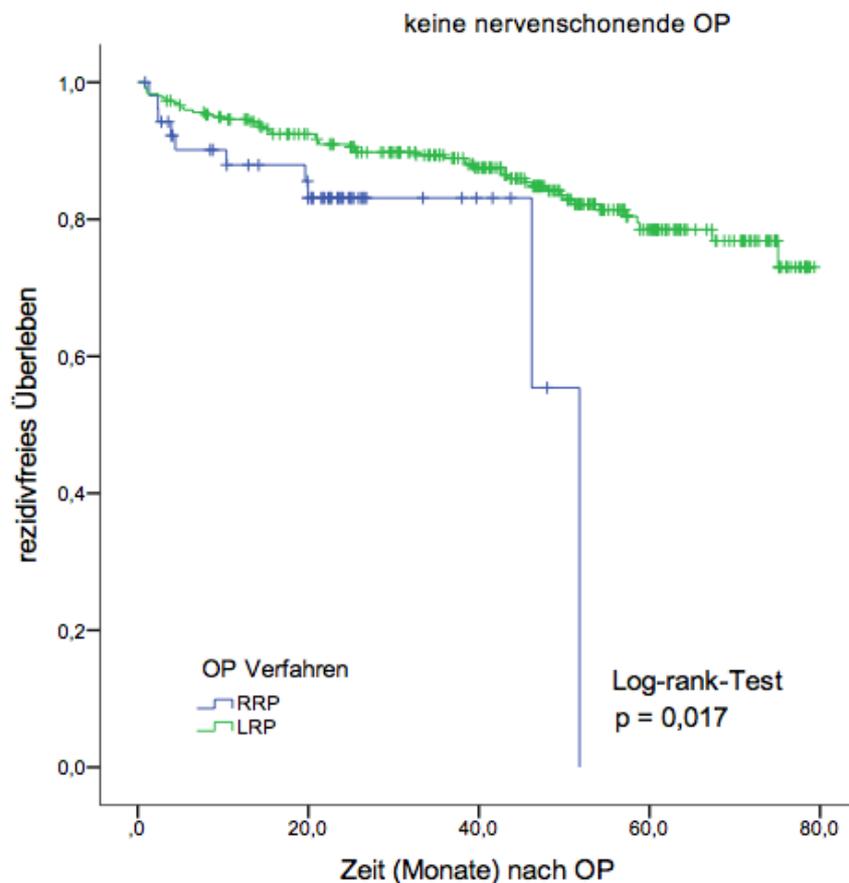


Abbildung 3.8: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP bei Operation ohne Nervenschonung

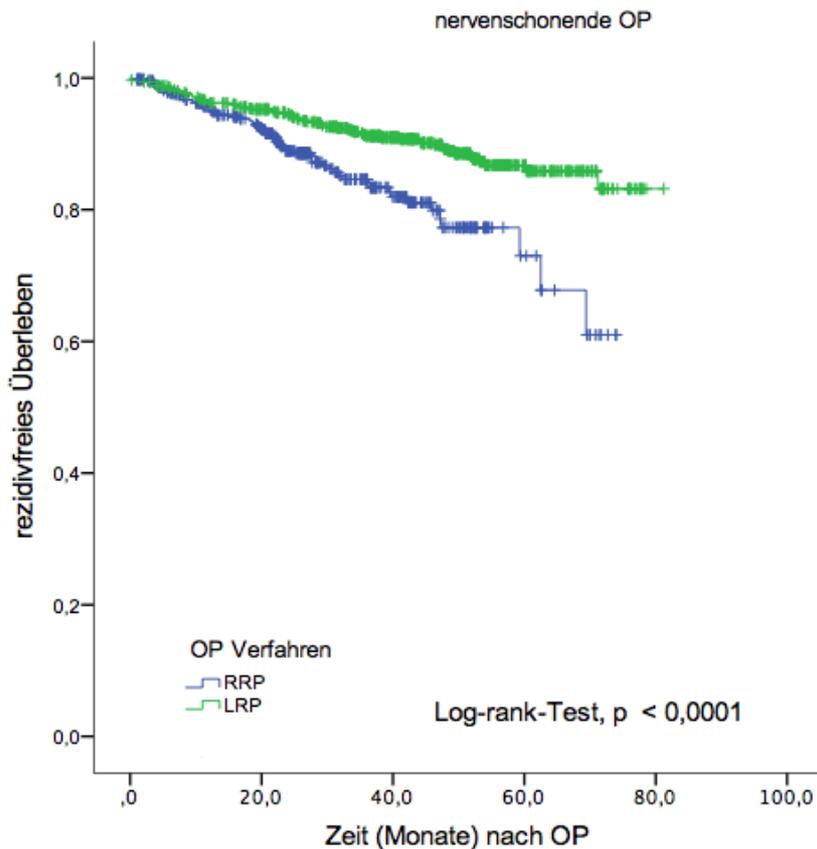


Abbildung 3.9: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP bei Operation mit Nervenschonung

### 3.2.5 Rezidivfreies Überleben - pelvine Lymphadenektomie

Patienten mit durchgeführter pelviner Lymphadenektomie zeigen in beiden Kohorten kürzere mittlere rezidivfreie Überlebenszeiten gegenüber Patienten ohne pLA. Diese Zeitintervalle sind in beiden Kategorien für die Patienten der LRP-Kohorte größer. Beide Testverfahren liefern jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 34: *Kaplan-Meier*-Analyse der Kohorten RRP und LRP bei pelviner Lymphadenektomie

MW in Monaten (95%CI)	RRP	LRP	p-Wert	
			<i>Log-rank</i>	<i>Wilcoxon</i>
nein	65,0 (59,4 - 70,5)	75,4 (73,8 - 77,0)	0,652	0,987
ja	59,1 (55,8 - 62,4)	64,8 (61,8 - 67,9)	0,413	0,636
<i>Kaplan-Meier</i> -Analyse; MW: Mittelwert mit 95 %-Konfidenz-Intervall (95%CI)				

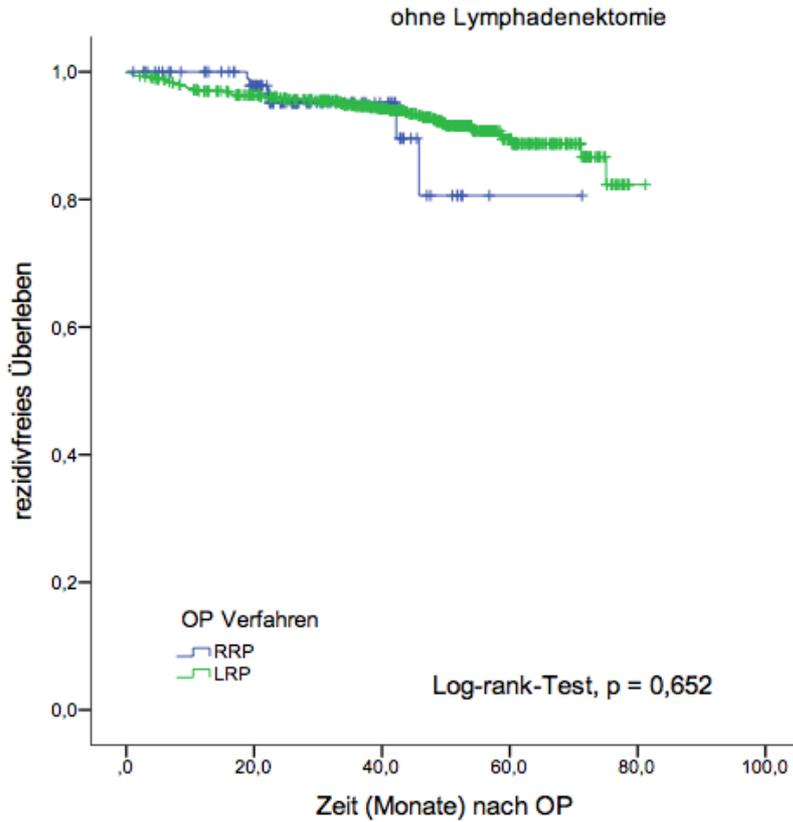


Abbildung 3.10: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für Operation ohne Lymphadenektomie

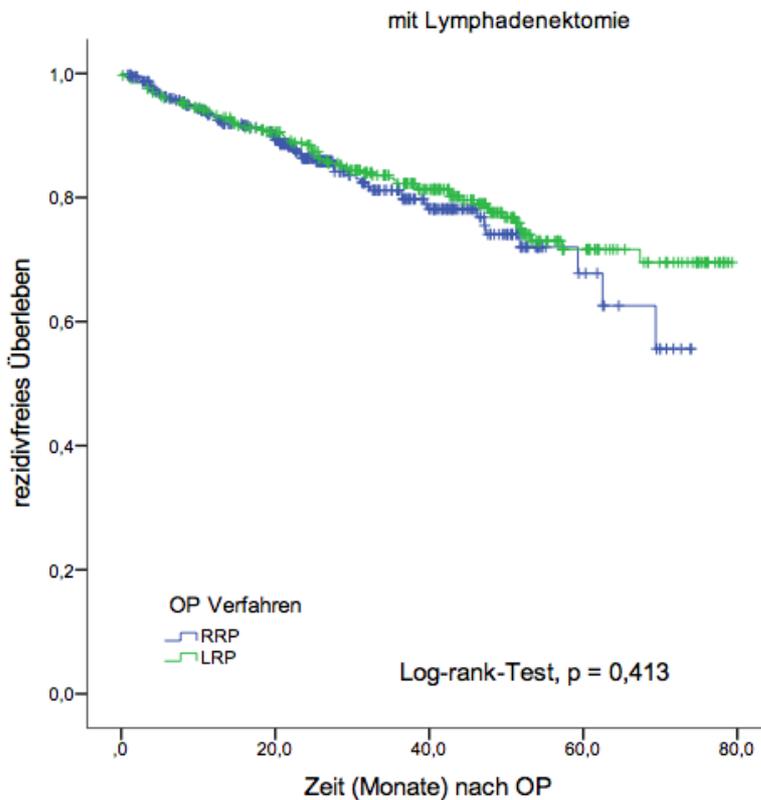


Abbildung 3.11: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für Operation mit Lymphadenektomie

### 3.2.6 Rezidivfreies Überleben - Gleason-Score postoperativ

Die Auswertung der Einflussgröße *Gleason-Score* liefert für die LRP für alle drei *Gleason*-Kategorien längere mittlere rezidivfreie Überlebenszeiten gegenüber der RRP. Für die besser differenzierten Tumoren bis *Gleason*-Grad < 7 sind diese Unterschiede in den beiden angewendeten Testverfahren statistisch nicht signifikant und betragen im Mittel 68,8 rezidivfreie Monate für die RRP-Kohorte und 76,1 Monate für die LRP-Kohorte. Auch bei den schlecht differenzierten Tumoren mit einem *Gleason*-Grad > 7 ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Zeiten betragen 46,5 Monate (RRP) und 56,0 Monate (LRP). Bei den mäßig differenzierten Tumoren mit *Gleason* = 7 lässt sich zwischen RRP-Kohorte (61,8 rezidivfreie Monate) und LRP-Kohorte (71,7 rezidivfreie Monate) mit beiden Testverfahren ein signifikanter Unterschied nachweisen.

Tabelle 35: *Kaplan-Meier*-Überlebenszeitanalyse der Kohorten RRP und LRP nach postoperativem *Gleason-Score*

MW in Monaten (95%CI)	RRP	LRP	p-Wert	
			<i>Log-rank</i>	<i>Wilcoxon</i>
< 7	68,8 (64,9 - 72,6)	76,1 (74,5 - 77,7)	0,078	0,120
= 7	61,8 (57,4 - 66,2)	71,7 (70,0 - 73,4)	0,002	0,011
> 7	46,5 (39,5 - 53,5)	56,0 (50,5 - 61,4)	0,218	0,384

*Kaplan-Meier*-Analyse; MW: Mittelwert mit 95 %-Konfidenz-Intervall (95%CI)

Tabelle 36 zeigt das prozentuale rezidivfreie Überleben für die drei *Gleason*-Kategorien.

Tabelle 36: Prozentuales rezidivfreies Überleben nach 36 und 60 Monaten kategorisiert nach *Gleason-Score*

<i>Gleason-Score</i>	Zeit in Monaten	RRP	LRP
< 7	36 Monate	---	96,4 %
	60 Monate	---	---
= 7	36 Monate	86,8 %	93,3 %
	60 Monate	69,8 %	85,8 %
> 7	36 Monate	59,3 %	69,2 %
	60 Monate	37,5 %	52,4 %

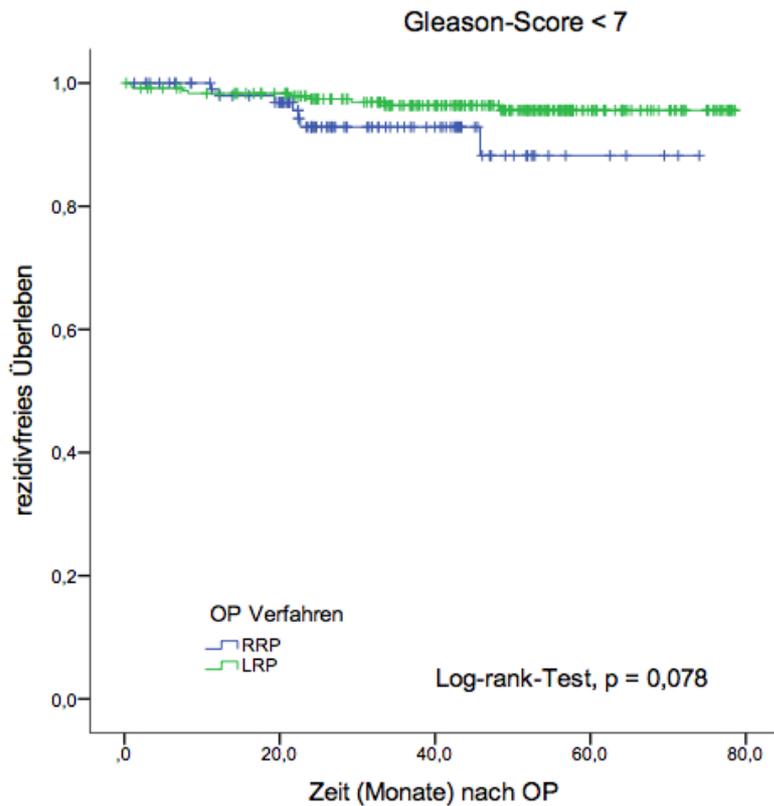


Abbildung 3.12: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für postoperativen *Gleason-Score* < 7

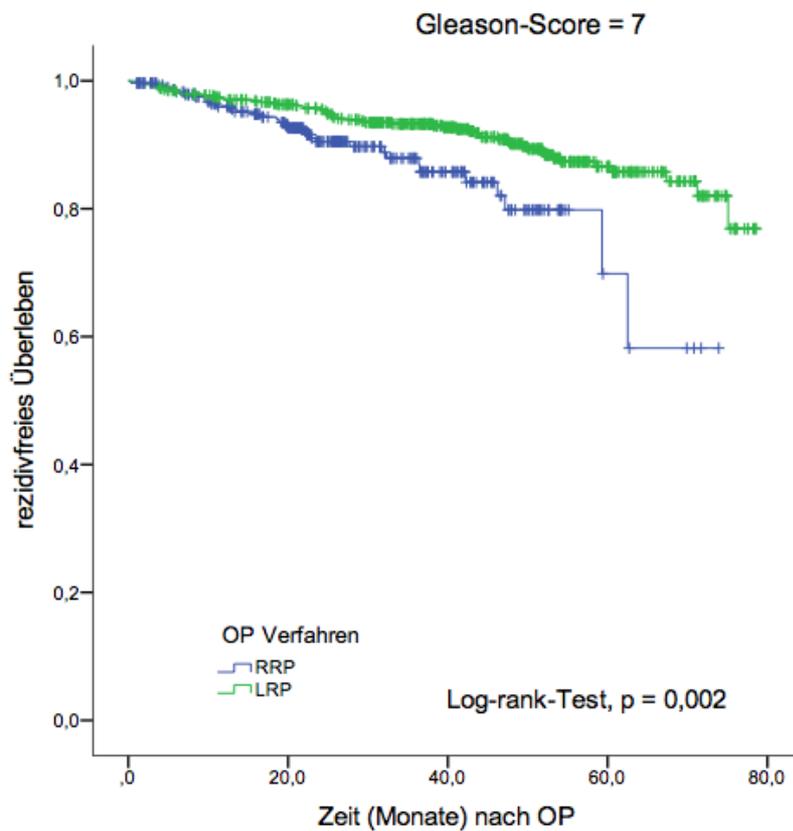


Abbildung 3.13: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für postoperativen *Gleason-Score* = 7

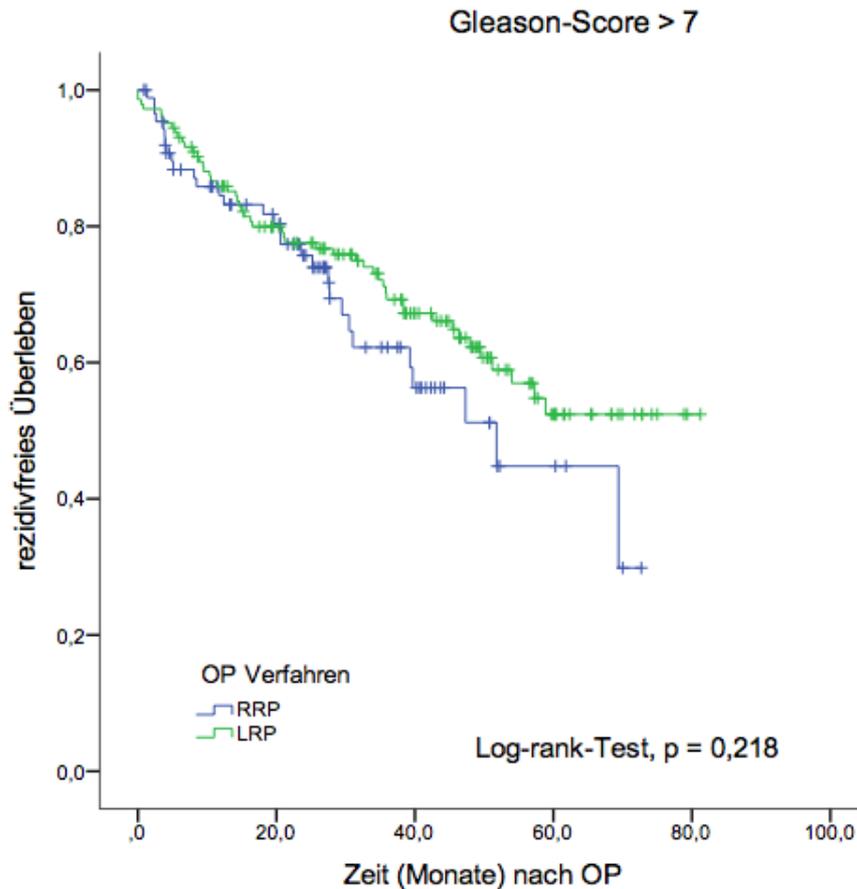


Abbildung 3.14: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für postoperativen *Gleason-Score* > 7

### 3.2.7 Rezidivfreies Überleben - pathologisches Tumorstadium

Die Auswertung der pathologischen Tumorstadien anhand der histologischen Befunde liefert für alle Stadien nicht-signifikante Unterschiede mit längeren rezidivfreien Überlebensintervallen für die LRP-Kohorte. Für Tumoren bis Stadium pT2 ergeben sich für die RRP-Kohorte im Mittel 67,6 und für die LRP-Kohorte 76,3 rezidivfreie Monate. Im organübergreifenden Stadium pT3a beträgt der Zeitraum 55,9 Monate in der RRP- bzw. 64,6 Monate in der LRP-Kohorte und für das Stadium der Samenblaseninfiltration (pT3b) 49,8 bzw. 52,2 Monate. Patienten mit positivem Lymphknotenbefall (pN1) bzw. pT4-Stadium zeigen in beiden Kohorten die kürzesten rezidivfreien Intervalle von 41,6 (RRP) bzw. 53,5 Monaten (LRP).

Tabelle 37: *Kaplan-Meier*-Überlebenszeitanalyse der Kohorten RRP und LRP nach pathologischen Tumorstadien

MW in Monaten (95%CI)	RRP	LRP	p-Wert	
			<i>Log-rank</i>	<i>Wilcoxon</i>
≤ pT2	67,6 (64,4 - 70,8)	76,3 (74,9 - 77,7)	0,108	0,255
pT3a	55,9 (49,9 - 62,0)	64,6 (60,8 - 68,4)	0,599	0,752
pT3b	49,8 (38,4 - 61,1)	52,2 (44,1 - 60,3)	0,877	0,818
pT4 u./o. pN1	41,6 (33,7 - 49,6)	53,5 (44,8 - 62,2)	0,086	0,107
<i>Kaplan-Meier</i> -Analyse; MW: Mittelwert mit 95 %-Konfidenz-Intervall (95%CI)				

Die berechneten prozentualen Wahrscheinlichkeiten eines rezidivfreien Überlebens für die histopathologischen Tumorstadien ≤ pT2, pT3a, pT3b und pT4 u./o. pN1 nach drei bzw. fünf Jahren sind in Tabelle 38 aufgeführt.

Tabelle 38: Prozentuales rezidivfreies Überleben nach 36 und 60 Monaten für die pathologischen Tumorstadien

pT-Stadium	Zeit in Monaten	RRP	LRP
≤ pT2	36 Monate	91,6 %	95,4 %
	60 Monate	80,3 %	89,9 %
pT3a	36 Monate	77,5 %	81,9 %
	60 Monate	38,8 %	71,3 %
pT3b	36 Monate	53,5 %	70,4 %
	60 Monate	---	49,3 %
pT4 / pN1	36 Monate	59,4 %	71,4 %
	60 Monate	22,5 %	---

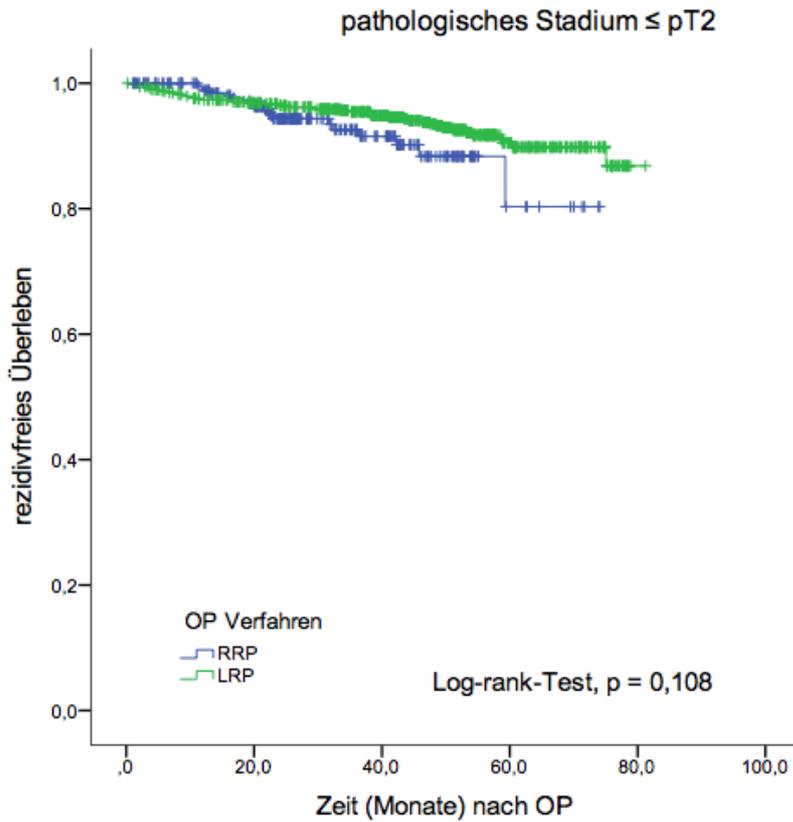


Abbildung 3.15: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für histopathologisches Stadium  $\leq$  pT2

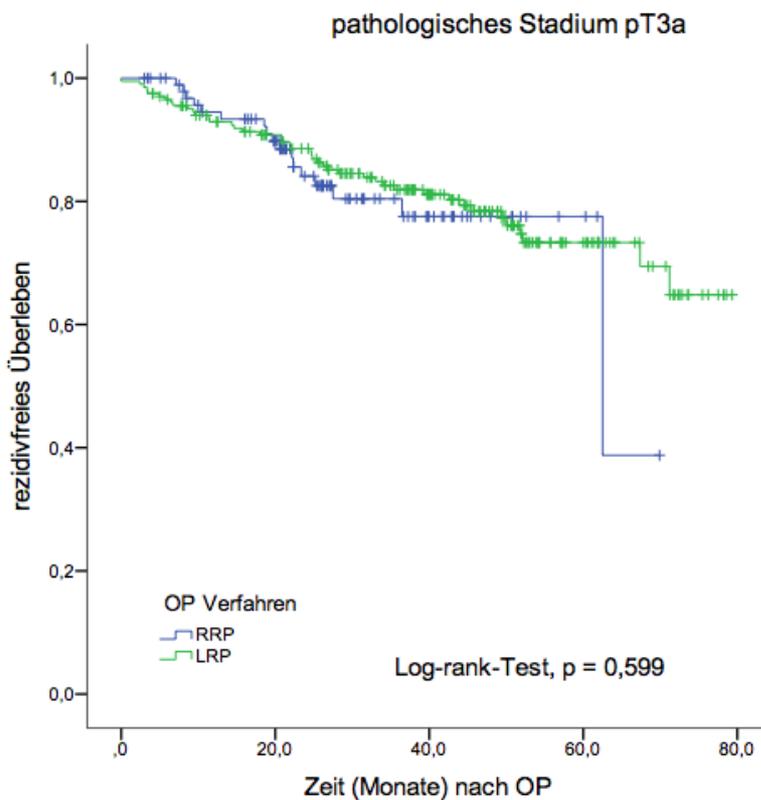


Abbildung 3.16: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für histopathologisches Stadium pT3a

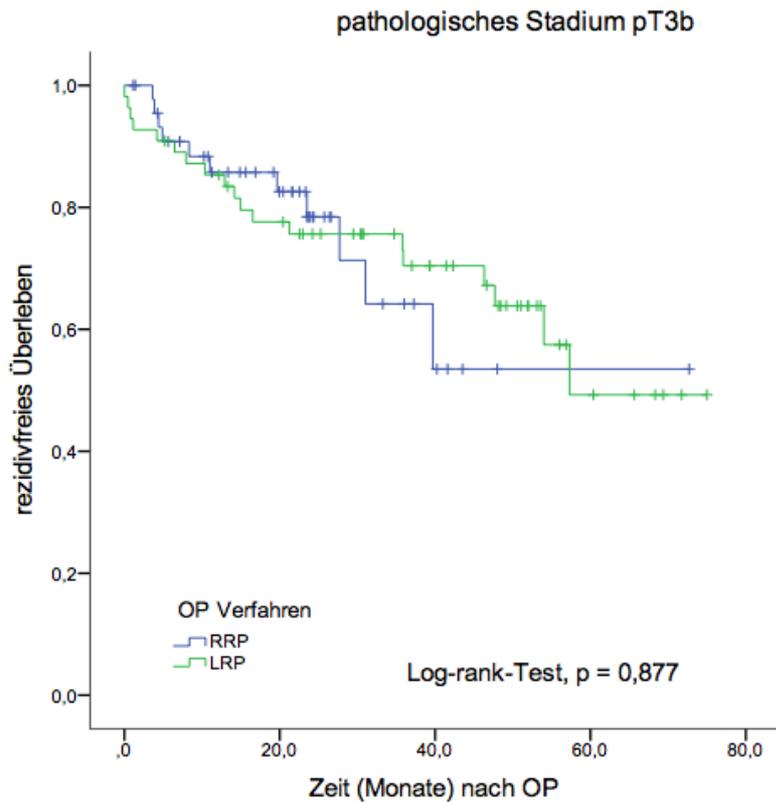


Abbildung 3.17: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für histopathologisches Stadium pT3b

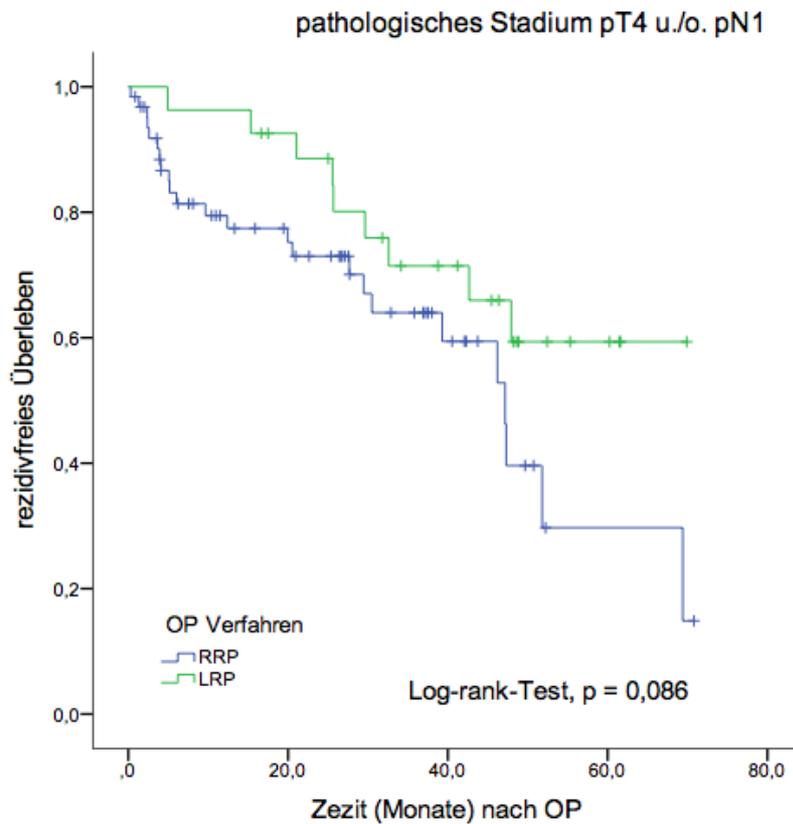


Abbildung 3.18: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Patientenkohorten LRP und RRP für histopathologisches Stadium pT4 u./o. pN1

### 3.3 Prädiktorenanalyse mittels univariater und multivariater Cox-Regression

#### 3.3.1 Univariate Cox-Regreessionsanalysen

Die univariate Cox-Regreessionsanalyse zeigt, dass die Einflussfaktoren Alter zum Operationszeitpunkt, BMI-Wert und nervenschonende Operationsweise keine signifikanten Prognosefaktoren ( $p > 0,05$ ) für das rezidivfreie Überleben darstellen. Als signifikante Einflussfaktoren erweisen sich die Parameter präoperativer PSA-Wert, präoperative *D'Amico*-Risikoklassifizierung, Operationsverfahren, pelvine Lymphadenektomie, *Gleason-Score* postoperativ und die pathologische Tumorstadieneinteilung.

Präoperative PSA-Werte im Bereich  $10 < \text{PSA} \leq 20$  ng/ml erhöhen das Rezidivrisiko um den Faktor 1,77 ( $p = 0,001$ ) gegenüber PSA-Werten  $\leq 10$  ng/ml. Bei Ausgangs-PSA-Werten von  $> 20$  ng/ml resultiert ein um 3,15-fach gesteigertes Rezidivrisiko gegenüber PSA-Werten  $\leq 10$  ng/ml ( $p < 0,0001$ ). Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor ist die präoperative *D'Amico*-Risikoklassifizierung. Patienten mit *intermediate-risk* Tumoren weisen gegenüber *low-risk* Tumoren ein um den Faktor 1,79 ( $p = 0,006$ ) erhöhtes Risiko auf. *High-risk* Patienten ( $p < 0,0001$ ) haben ein 5,53-fach erhöhtes Risiko gegenüber der *low-risk* Einstufung. Für die offen-retropubische Operationsweise resultiert ein 1,87-fach erhöhtes Rezidivrisiko ( $p < 0,0001$ ) gegenüber der laparoskopischen Operationsweise. Patienten mit durchgeführter pelviner Lymphadenektomie erleiden 3,19-fach häufiger ein Tumorrezidiv ( $p < 0,0001$ ) gegenüber Patienten ohne Lymphknotenentnahme. Der postoperativ erhobene *Gleason-Score* liefert ein erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten mit einem Faktor von 2,48 für *Gleason-Grad* = 7 ( $p = 0,001$ ) bzw. Faktor 9,93 für *Gleason-Grad*  $> 7$  ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu Tumoren mit einer Einstufung *Gleason*  $< 7$ .

Die Analyse ( $p < 0,0001$ ) der pathologischen Tumorstadieneinteilung zeigt für Patienten im Stadium pT3a ein 3,39-fach erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv gegenüber pT2-Tumoren. Für das Stadium pT3b erhöht sich das Risiko um den Faktor 6,24. Bei pT4 u./o. pN1 resultiert ein Risikofaktor von 7,75.

Tabelle 39: Univariate Cox-Regression

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
PSA-Wert präoperativ (ng/ml)			
PSA ≤ 10	1,00	(Referenz)	< 0,0001
10 < PSA ≤ 20	1,77	1,26 - 2,48	0,001
PSA > 20	3,15	2,11 - 4,70	< 0,0001
<i>D'Amico</i> Risiko			
<i>Low</i>	1,00	(Referenz)	< 0,0001
<i>Intermediate</i>	1,79	1,18 - 2,72	0,006
<i>High</i>	5,53	3,70 - 8,26	< 0,0001
BMI-Kategorien (kg/m <sup>2</sup> )			
BMI < 25	1,00	(Referenz)	0,520
25 ≤ BMI < 30	1,11	0,76 - 1,62	0,588
BMI ≥ 30	1,29	0,83 - 2,01	0,262
Alter	1,02	1,00 - 1,05	0,095
Operationsverfahren			
LRP	1,00	(Referenz)	
RRP	1,87	1,38 - 2,52	< 0,0001
nervenschonende Operation			
ja	1,00	(Referenz)	
nein	1,28	0,94 - 1,75	0,121
pelvine Lymphadenektomie			
nein	1,00	(Referenz)	
ja	3,19	2,33 - 4,37	< 0,0001
<i>Gleason-Score</i> postoperativ			
< 7	1,00	(Referenz)	< 0,0001
= 7	2,48	1,45 - 4,22	0,001
> 7	9,93	5,81 - 16,99	< 0,0001
pathologisches Tumorstadium			
≤ pT2	1,00	(Referenz)	< 0,0001
pT3a	3,39	2,39 - 4,82	< 0,0001
pT3b	6,24	4,04 - 9,63	< 0,0001
pT4 u./o. pN1	7,75	5,06 - 11,85	< 0,0001

### 3.3.2 Multivariate Cox-Regressionsanalysen

Die Analyse mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse basiert auf der Berechnung von zwei Modellen getrennt nach präoperativen und postoperativen Faktoren. Jeweils nicht-signifikante Variablen ( $p > 0,05$ ) werden schrittweise aus der Berechnung eliminiert.

In der präoperativen Analyse werden die Parameter BMI, Patientenalter, nervenschonende Operationsweise, *D'Amico*-Risikoklassifizierung, Operationsverfahren und Lymphknotenentnahme (pLA) betrachtet. Die Variablen Nervenschonung, BMI-Wert und Patientenalter zeigen keinen signifikanten Einfluss. Auch das Operationsverfahren ( $p = 0,090$ ) ist in der präoperativen multivariaten Analyse ohne signifikanten Einfluss für das Eintreten eines Tumorrezidivs.

Tabelle 40: Multivariate Cox-Regression präoperativer Daten

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
ohne Nervenschonung	1,07	0,75 - 1,52	0,724
<b>BMI-Kategorien (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
BMI < 25	1,00	(Referenz)	0,511
25 ≤ BMI < 30	1,14	0,78 - 1,67	0,496
BMI ≥ 30	1,30	0,83 - 2,03	0,247
Alter	1,01	0,98 - 1,03	0,528
<b><i>D'Amico</i> Risiko</b>			
<i>Low</i>	1,00	(Referenz)	< 0,0001
<i>Intermediate</i>	1,33	0,83 - 2,13	0,241
<i>High</i>	3,54	2,12 - 5,89	< 0,0001
RRP (Referenz LRP)	1,33	0,96 - 1,85	0,090
pLA durchgeführt	1,63	1,07 - 2,51	0,024

Als signifikante Einflussparameter resultieren die *D'Amico*-Risikoeinstufung *high-risk* gegenüber *low-risk* ( $p < 0,0001$ ) sowie die Durchführung der pelvinen Lymphadenektomie ( $p = 0,024$ ). *High-risk* Patienten haben ein 3,54-fach erhöhtes Rezidivrisiko gegenüber Patienten mit einem *low-risk* Tumor. Die Durchführung einer pLA erhöht das Risiko für ein Tumorrezidiv um den Faktor 1,63.

Die postoperative multivariate Berechnung berücksichtigt Patientenalter, Nervenschonung, Operationsverfahren, BMI, präoperativ ermittelter PSA-Wert, Lymphknotenentnahme sowie den postoperativen *Gleason-Score* und das pathologische Tumorstadium.

Tabelle 41: multivariate Cox-Regression postoperativer Daten

Variable	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
Alter	1,00	0,98 - 1,03	0,968
ohne Nervenschonung	0,98	0,70 - 1,39	0,917
RRP (Referenz LRP)	1,25	0,89 - 1,74	0,202
BMI-Kategorien (kg/m <sup>2</sup> )			
BMI < 25	1,00	(Referenz)	0,882
25 ≤ BMI < 30	1,07	0,73 - 1,58	0,713
BMI ≥ 30	1,12	0,71 - 1,76	0,619
PSA-Wert präoperativ (ng/ml)			
PSA ≤ 10	1,00	(Referenz)	0,779
10 < PSA ≤ 20	1,14	0,79 - 1,63	0,492
PSA > 20	1,10	0,69 - 1,73	0,702
<i>Gleason-Score</i> postoperativ			
< 7	1,00	(Referenz)	< 0,0001
= 7	1,54	0,88 - 2,68	0,131
> 7	3,67	1,98 - 6,79	< 0,0001
pathologisches Tumorstadium			
≤ pT2	1,00	(Referenz)	< 0,0001
pT3a	2,21	1,51 - 3,24	< 0,0001
pT3b	2,72	1,65 - 4,48	< 0,0001
pT4 u./o. pN1	3,19	1,94 - 5,23	< 0,0001
pLA durchgeführt	1,67	1,18 - 2,37	0,004

Die Einflussfaktoren Alter, Nervenschonung, BMI, PSA-Wert, Operationsverfahren sowie *Gleason-Grad* = 7 sind ohne signifikanten Einfluss auf das Tumorrezidiv. Als wichtige Einflussfaktoren erweisen sich die Parameter des pathologischen Befundes (*Gleason-Score* > 7:  $p < 0,0001$ ; alle pathologischen Tumorstadien:  $p < 0,0001$ ) und die

Durchführung einer pelvinen Lymphadenektomie ( $p = 0,004$ ). Nach der multivariaten Analyse resultiert bei einem *Gleason-Score*  $> 7$  ein um den Faktor 3,67 höheres Risiko für ein Tumorrezidiv gegenüber einem Tumor der Einstufung Gleason  $< 7$ . Organüberschreitendes Tumorwachstum (pT3a) erhöht das Risiko für ein Rezidiv gegenüber Tumorstadium pT2 um den Faktor 2,21. Bei Samenblaseninfiltration (pT3b) ist das Risiko um den Faktor 2,72 erhöht. Positiver Lymphknotenbefall (pN1) bzw. Stadium pT4 liefert ein um den Faktor 3,19 erhöhtes Risiko. Für Patienten mit durchgeführter Lymphknotenentnahme resultiert ein Risikofaktor von 1,67 für ein Tumorrezidiv gegenüber Patienten ohne pLA.

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleichbarkeit der Kohorten

Nach Auswertung der deskriptiven Statistik präoperativer Parameter (Kapitel 3.1.1) ergeben sich für die RRP-Kohorte signifikante Unterschiede gegenüber der LRP-Kohorte dieser Arbeit. Die RRP-Kohorte hat präoperativ schlechtere Ausgangsparameter, bezogen auf die Verteilung der klinischen Tumorstadien, der präoperativ gemessenen PSA-Werte und bei dem ermittelten *Gleason-Score* der Stanzbiopsie.

Die Betrachtung der pathologischen Parameter postoperativ (Kapitel 3.1.3), für beide Patientenkohorten RRP und LRP einheitlich ermittelt durch die Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, zeigt aber für die beiden Kohorten LRP und RRP eine gute Vergleichbarkeit der prognostischen, pathologischen Parameter. Es besteht zwischen den beiden hier verglichenen Kohorten LRP und RRP kein signifikanter Unterschied bei den Parametern Gewicht des Prostatektomiepräparates (Tabelle 17), Resektionsstatus (Tabelle 19), Unterteilung der pathologischen Tumorstadien pT3b, pT4 u./o. N1 und dem Resektionsstatus (Tabelle 20) sowie dem postoperativen *Gleason-Score* (Tabelle 21). Der einzige, weiterhin existente, signifikante Unterschied zwischen den Kohorten resultiert für die Verteilung der pathologischen Tumorstadien (Tabelle 18), analog zu dem bereits präoperativ festgestellten signifikanten Unterschied in der Verteilung der klinischen Tumorstadien. Durch die Subgruppenanalyse der pathologischen Tumorstadien (Kapitel 3.2.7 *Rezidivfreies Überleben – pathologisches Stadium*) konnten die prognostisch gleichwertigen Stadien beider Kohorten separat miteinander verglichen werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass nach Analyse der pathologischen Parameter beide Kohorten der vorliegenden Arbeit miteinander vergleichbar sind.

### 4.2 Analyse präoperativer Parameter

Die Analyse der präoperativen Parameter erfolgte, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studienpopulation mit der ausgewerteten Literatur [98,

114-121] zu überprüfen. Dafür wurden die Parameter Patientenalter, PSA-Werte, *Gleason-Score*, klinische Tumorstadien und das Studiendesign betrachtet.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung der präoperativen klinischen Parameter nach der Risikoklassifizierung von *D'Amico*. Diese weist signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkohorten auf: *Low-risk* 29,1 % (RRP) bzw. 38,8 % (LRP); *intermediate-risk* 40,6 % (RRP) bzw. 42,7 % (LRP); *high-risk* 30,3 % (RRP) bzw. 18,5 % (LRP).

In den meisten untersuchten Studien findet keine Einteilung in die Risikoklassifizierung nach *D'Amico* statt. Chun et al. nehmen diese Kategorisierung vor. Sie ermitteln 46,4 % *low-risk*, 40,4 % *intermediate-risk* und 13,2 % *high-risk* Tumoren [116]. Ploussard et al. geben die Risikoeinteilung nach *D'Amico* zwar an, verwenden sie aber nur für die Rezidivberechnung der *Kaplan-Meier-Analyse*, wobei detaillierte Zahlen fehlen [121].

Eine vergleichende Beurteilung nach *D'Amico* ist mit der aufgefundenen Literatur nicht möglich. Daher werden die Bestandteile der *D'Amico*-Risikoklassifizierung, präoperativer PSA-Wert, klinisches Tumorstadium und *Gleason-Score* der Stanzbiopsie, separat betrachtet.

Die PSA-Werte der in dieser Arbeit betrachteten Patientenkohorten (LRP: 8,8 ng/ml; RRP: 11,8 ng/ml) zeigen einen signifikanten Unterschied. In den Studien mit mehreren Kohorten von Anastasiadis et al. [115], Guazzoni et al. [117], Touijer et al. [118], Magheli et al. [120] und Ploussard et al. [121] finden sich zwischen den in den Studien untersuchten Kohorten vergleichbar hohe Ausgangs-PSA-Werte mit Unterschieden von maximal 0,6 ng/ml zwischen den Kohorten. Die Studie von Salomon et al. weist jedoch mit einer Differenz von 9,8 ng/ml zwischen ihren Kohorten RRP (21,4 ng/ml) und LRP (11,6 ng/ml), wie in der eigenen Arbeit, ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) auf [114].

Betrachtet man die Gesamtheit der zum Vergleich herangezogenen Literatur, so zeigen die Studien für die Ausgangs-PSA-Werte einen sehr großen Bereich. Bei Touijer et al. findet sich mit 5,3 ng/ml der mit Abstand niedrigste Wert [118]. Die RRP-Kohorte von Salomon et al. markiert einen extremen Höchstwert (21,4 ng/ml) [114], der in aktuelleren Studien nicht mehr anzutreffen ist und wahrscheinlich dem älteren Studienkollektiv aus Zeiten vor der PSA-Test-Ära geschuldet ist [122, 123]. Insgesamt sind die hier ermittelten PSA-Werte (LRP: 8,8 ng/ml; RRP: 11,8 ng/ml) somit vergleichbar mit den Ergebnissen der anderen Autoren.

Tabelle 42: Literaturvergleich präoperativer Daten

Autor, Jahr	OP	Fallzahl (n)	Alter (y)	PSA (ng/ml)	<i>Gleason</i> < 7	<i>Gleason</i> = 7	<i>Gleason</i> > 7
Salomon, 2002 [114]	LRP	612	60	11,6	5,7 (Durchschnitt)		
	RRP	818	59	21,4	5,7 (Durchschnitt)		
Anastasiadis, 2003 [115]	LRP	230	64,1	10,7	5,8 (Durchschnitt)		
	RRP	70	64,8	11,2	6,1 (Durchschnitt)		
Chun, 2006 [116]	RRP	2708	62,2	9,1	66,4 %	30,0 %	3,5 %
Guazzoni, 2006 [117]	LRP	60	62,3	6,9	70,0 %	30,0 %	0,0 %
	RRP	60	62,9	6,5	81,7 %	18,3 %	0,0 %
Rassweiler, 2006 [98]	LRP	5824	64	9,8	---		
Touijer, 2008 [118]	LRP	612	60	5,3	64 % *	25 % *	1 % *
	RRP	818	59	5,3	58 % **	28 % **	2 % **
Paul, 2010 [119]	LRP	1115	62,5	9,8	66 %	29 %	5 %
Magheli, 2011 [120]	LRP	522	58,4	5,4	74,7 %	21,8 %	3,4 %
	RRP	522	58,8	5,4	71,1 %	26,8 %	2,1 %
	RALP	522	58,3	5,4	75,5 %	21,8 %	2,7 %
Ploussard, 2014 [121]	LRP	1377	62,7	9,8	65,7 %	29,4 %	4,9 %
	RALP	1009	62,7	9,2	60,1 %	33,0 %	6,9 %
Eigene Daten, 2015	LRP	1019	63,3	8,8	51,8 %	37,4 %	10,7 %
	RRP	729	64,4	11,8	41,3 %	40,1 %	18,6 %
*: LRP: 11 % ohne Angabe, **: RRP: 12 % ohne Angabe							

Die Verteilung der präoperativen *Gleason-Scores* weist in den hier vorliegenden Daten signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten auf. Präoperative *Gleason*-Werte < 7 resultieren in 41,3 % (RRP) bzw. 51,8 % (LRP), *Gleason* = 7 in 40,1 % (RRP) bzw. 37,4 % (LRP) und für *Gleason* > 7 in 18,6 % (RRP) bzw. 10,7 % (LRP) der Fälle. Das entspricht prozentualen Differenzen in der Verteilung der *Gleason*-Kategorien zwischen den Kohorten RRP und LRP von 10,5 % (< 7), 2,7 % (= 7) und 7,9 % (> 7), wobei die RRP-Kohorte insgesamt schlechter differenziert ist (Tabelle 42). Vergleichbare Unterschiede in der Verteilung zwischen den Kohorten finden sich auch bei Guazzoni et al. mit 11,7 % für *Gleason*-Grad < 7 und ebenfalls 11,7 % für *Gleason*-Grad = 7. Das

Wachstumsmuster *Gleason*-Grad  $> 7$  war nicht in der Studie vertreten und die LRP-Kohorte hatte gegenüber der RRP-Kohorte die schlechter differenzierten Tumoren. Die Unterschiede zwischen den Kohorten sind in der Arbeit von Guazzoni et al. jedoch nicht signifikant. Allerdings besteht die Studienpopulation auch nur aus 120 Patienten [117]. Touijer et al. identifizieren Unterschiede in der Verteilung der Wachstumsmuster zwischen den Kohorten von 6 % für *Gleason*  $< 7$ , 3 % für *Gleason*  $= 7$  und 1 % für *Gleason*  $> 7$ . Diese Autoren müssen aber darauf verweisen, dass für 11 % der LRP- und 12 % der RRP-Kohorte keine Angaben verfügbar sind. Trotzdem erfolgte hier ein Vergleich beider Kohorten, wobei die RRP-Kohorte insgesamt schlechter differenziert ist [118]. Die Autoren von Salomon et al. und Anastasiadis et al. ermitteln nur den Durchschnittswert der präoperativ ermittelten *Gleason*-Grade. Dieser beträgt 5,7 (RRP und LRP) [114] bzw. 5,8 (LRP) und 6,1 (RRP) [115] (Tabelle 42). Zur besseren Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit der Literatur erfolgte diese Berechnung nachträglich für die Kohorten der vorliegenden Arbeit. Der *Gleason*-Score misst im Mittel 6,57 für die LRP- und 6,82 für die RRP-Kohorte ( $p < 0,05$ ). Bis auf die Arbeit von Guazzoni et al. finden sich in den Studien der anderen Autoren Tumoren aller *Gleason*-Kategorien [117]. Tendenziell enthalten aber die Kohorten aller Autoren besser differenzierte Tumoren mit einem größeren Anteil von niedrigeren *Gleason*-Scores im Vergleich zu den hier vorliegenden Daten.

Berücksichtigt werden muss hierbei jedoch, dass jeder niedergelassene Urologe, der die Stanzbiopsie durchführt, Biopsiebewertungen unterschiedlicher pathologischer Institute erhält. Außerdem kann durch die Analyse von maximal 12 Stanzzyindern nur ein kleiner Teil des vorhandenen Tumors analysiert werden. Eine detaillierte Prognose des Wachstumsmusters des Karzinoms ist erst postoperativ anhand des pathologischen Resektates möglich [21]. Die durch die Pathologie der Charité einheitlich durchgeführte Analyse der *Gleason*-Scores postoperativ (Tabelle 21) zeigt jedoch, im Unterschied zu den präoperativen Ergebnissen der Stanzbiopsie, keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,232$ ) zwischen den beiden Kohorten LRP und RRP.

In unserer Studie sind signifikante Unterschiede in der Verteilung der klinischen Tumorstadien zwischen den Kohorten vorhanden. Den größten Anteil bilden mit 62,6 % (RRP) und 70,7 % (LRP) die cT1-Tumoren. Die Verteilung für Stadium cT2 beträgt 35,4 % bzw. 28,8 %. Im Vergleich zu anderen analysierten Studien [98, 114, 115, 117, 120] (Tabelle 43) wurden auch Patienten mit cT3-Tumoren einbezogen (2,1 % RRP vs. 0,6 % LRP).

Tabelle 43: Literaturvergleich präoperativer Daten

Autor, Jahr	OP	Fallzahl	Stadium cT1	Stadium cT2	Stadium cT3
Salomon, 2002 ** [114]	LRP	612	67,9 %	32,1 %	0,0 %
	RRP	818	39,3 %	60,7 %	0,0 %
Anastasiadis, 2003 * [115]	LRP	230	72,1 %	27,8 %	0,0 %
	RRP	70	74,2 %	25,7 %	0,0 %
Chun, 2006 * [116]	RRP	2708	62,6 % (T1c)	35,9 %	1,5 %
Guazzoni, 2006 ***[117]	LRP	60	75,0 %	25,0 %	0,0 %
	RRP	60	83,3 %	16,6 %	0,0 %
Rassweiler, 2006 ** [98]	LRP	5824	Tumoren der Stadien cT1c und cT2, keine numerische Angabe		
Touijer, 2008 * [118]	LRP	612	70 % (T1c)	30 % (bis cT3a)	
	RRP	818	65 % (T1c)	35 % (bis cT3a)	
Paul, 2010 * [119]	LRP	1115	81,8 %	17,3 %	0,9 %
Magheli, 2011 **** [120]	LRP	522	79,3 %	20,7 %	0,0 %
	RRP	522	81,0 %	19,0 %	0,0 %
	RALP	522	79,9 %	20,1 %	0,0 %
Ploussard, 2014 * [121]	LRP	1377	81,0 % (T1c)	16,2 % (T2a-b)	2,8 % (T2c-T3)
	RALP	1009	81,8 % (T1c)	15,6 % (T2a-b)	2,6 % (T2c-T3)
Eigene Daten, 2015	LRP	1019	70,7 %	28,8 %	0,6 %
	RRP	729	62,6 %	35,4 %	2,1 %
*: prospektiv; **: retrospektiv; ***: randomisiert; ****: Propensity Score Matching					

Einige Studien weisen zum Teil erhebliche Unterschiede in der Verteilung zwischen ihren Kohorten auf. Die LRP-Kohorte (Stadium cT1: 67,9 %; Stadium cT2: 32,1 %) der Autoren Salomon et al. besteht wie in der vorliegenden Arbeit vorwiegend aus niedrigeren Tumorstadien. In der RRP-Kohorte (Stadium cT1: 39,3 %; Stadium cT2: 60,7 %) ergibt sich ein nahezu entgegengesetztes Bild ( $p < 0,05$ ) und klinisch weiter fortgeschrittene Stadien dominieren [114]. Auch in der randomisierten Studie von Guazzoni et al. zeigen sich in der Verteilung der klinischen Tumorstadien größere Differenzen zwischen den Kohorten. Hier besitzt die LRP-Kohorte (Stadium cT1:

75,0 %; Stadium cT2: 25,0 %) einen höheren Anteil weiter ausgedehnter Tumoren gegenüber der RRP-Kohorte (Stadium cT1: 83,3 %; Stadium cT2: 16,6 %) [117]. Auffällig bleibt außerdem der geringere Anteil von cT2-Stadien in neueren Studien, der ebenfalls einer verbesserten Vorsorge mit PSA-Tests zuzuschreiben ist [122]. Insgesamt sind unsere Patientenkohorten in der Verteilung der klinischen Tumorstadien vergleichbar mit den Verteilungen in den Kohorten der aufgeführten Literatur.

Die in Tabelle 43 aufgeführten Studien unterscheiden sich in ihrem Studiendesign, das an einigen Beispielen näher betrachtet wird. Guazzoni et al. haben für ihre randomisierte Studie jeweils 60 Patienten computergeneriert auf Laparoskopie oder offen retropubische Operationsweise verteilt. Diese Arbeit weist unter den hier analysierten Studien den höchsten Evidenzgrad (Level 1b) auf. Die Kohorten sind untereinander vergleichbar bezüglich Alter, präoperativem PSA-Wert, Prostatavolumen, *Gleason-Score* der Stanzbiopsie und Verteilung der klinischen Tumorstadien [117].

Magheli et al. vergleichen die drei Patientenkohorten RRP, LRP und RALP nach dem Prinzip des *Propensity Score Matching*. Dabei existieren für die präoperativen Variablen Alter, ethnische Zugehörigkeit, PSA-Wert, *Gleason-Score* der Stanzbiopsie und klinisches Tumorstadium keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenkohorten. Dieses *Matching*-Verfahren kann so eine randomisierte Studie imitieren [120]. Die übrigen Studien beinhalten keine Form der Randomisierung oder des *Matching* und weisen ein konventionelles retro- oder prospektives Studiendesign auf [98, 114-116, 118, 119, 121].

Die retrospektive Studie von Salomon et al. betrachtet neben der Laparoskopie und der offen retropubischen Technik auch den perinealen Operationszugang. Dieser wird in der Auswertung jedoch nicht mit aufgeführt, da die perineale Operationstechnik nicht Gegenstand dieser Arbeit ist [114].

Chun et al., Rassweiler et al. und Touijer et al. analysieren in ihren Studien jeweils nur ein Operationsverfahren [98, 116, 118]. Ihre Studien zeichnen sich aber durch die Betrachtung größerer Patientenkohorten aus und sind deshalb Teil der Analyse.

In der Literatur finden häufig Ausschlussparameter für die Studienpopulationen Anwendung. Die Studie von Paul et al. schließt Patienten mit neoadjuvanter Therapie und adjuvanter Therapie nach Radikaloperation aus. Dieses führt bei der adjuvanten Therapie zu einem Selektionsbias, da vor allem potentiell schlechter differenzierte Tumoren nicht in die Analyse eingehen [119]. Guazzoni et al. verwenden mehrere Selektionskriterien. So werden Patienten mit neoadjuvanter Therapie, Prostatae mit

einem Volumen größer als 60 ml und urogenitalen Vorbehandlungen ausgeschlossen [117]. Auch die Arbeiten von Magheli et al. [120] und Chun et al. [116] betrachten keine neoadjuvant vorbehandelten Patienten.

In der vorliegenden Arbeit finden keine Ausschlussparameter Anwendung. Ziel war die Betrachtung von zwei ausreichend großen repräsentativen Patientengruppen. Durch den Verzicht auf Ausschlusskriterien sollte jeglicher subjektive Einfluss auf die Bewertung der Operationsverfahren vermieden werden. Dieses gilt sowohl für neoadjuvante Therapien, präoperative Parameter wie Prostatagröße, klinisches Tumorstadium und PSA-Wert sowie urogenitale Voroperationen. Beide Patientenkohorten beinhalten Fälle mit neoadjuvanter Therapie oder unklarem PSA-Verlauf präoperativ. Diese Patienten (RRP: 38; LRP: 49) sind in den Berechnungen berücksichtigt.

Um festzustellen, ob die neoadjuvante Therapie Auswirkung auf die hier gezeigten Ergebnisse hat, wurden alle Berechnungen der deskriptiven Auswertung, die *Kaplan-Meier*-Überlebenszeitanalysen sowie die *Cox*-Regressionsanalysen erneut unter Ausschluss der neoadjuvant-therapierten Patienten vorgenommen. Dabei zeigen sich für die Berechnungen mit den neoadjuvant therapierten Patienten und ohne die neoadjuvant therapierten Patienten die gleichen signifikanten oder nicht signifikanten Unterschiede. Lediglich der Parameter pelvine Lymphadenektomie weist im präoperativen Modell der multivariaten *Cox*-Analyse eine Änderung im Signifikanzniveau auf. Bei der Berechnung mit den neoadjuvant therapierten Patienten hat die pLA einen signifikanten Einfluss ( $p = 0,024$ ) auf das Rezidivrisiko. Unter Ausschluss der neoadjuvant behandelten Patienten ist dieser Einfluss mit  $p = 0,053$  knapp nicht mehr signifikant.

Wie in Abschnitt 4.1. *Vergleichbarkeit der Kohorten* diskutiert wurde, zeigt die Analyse der präoperativen Parameter der hier vorliegenden Studienpopulation signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten RRP und LRP. Diese sind nach Betrachtung der histopathologischen Parameter (Kapitel 3.1.3) weitgehend nicht mehr vorhanden (Ausnahme: pT-Stadien), sodass von einer Vergleichbarkeit der pathologischen Parameter der Kohorten dieser Arbeit ausgegangen werden kann. Außerdem konnte in Kapitel 4.2. *Analyse präoperativer Daten* gezeigt werden, dass die zum Vergleich herangezogenen Studien ebenfalls Abweichungen in den präoperativen Parametern (PSA-Werte [114], Gleason-Score [115, 117, 118], cT-Stadien [114, 117]) zwischen ihren Kohorten aufweisen. Daher ist die Vergleichbarkeit der in dieser Arbeit

betrachteten Kohorten untereinander und mit den Kohorten der anderen Studien gegeben.

#### 4.3 Analyse intraoperativer Parameter

Die Analyse der intraoperativen Parameter umfasst die Operationszeiten und die Anzahl der Operateure in den betrachteten Studien. Angaben zur Häufigkeit von Lymphadenektomie und nervenschonender Operationsweise sind in der Literatur unvollständig. Auf eine Auswertung dieser Parameter wird deshalb verzichtet.

Die mittlere Operationszeit beträgt in der vorliegenden Arbeit 138,7 Minuten in der RRP-Kohorte und ist damit signifikant kürzer als die für die LRP benötigte Zeit von 217,4 Minuten. Studien, die Operationszeiten ausweisen, zeigen eine einheitliche Tendenz.

Laparoskopische Operationen beanspruchen signifikant mehr Zeit gegenüber offen retropubischen Operationen.

Tabelle 44: Literaturvergleich der Operationszeiten in Minuten

	Salomon, 2002	Anastasiadis, 2003	Guazzoni, 2006	Rassweiler, 2006	Touijer, 2008	Ploussard, 2014
LRP	285	271	235	196,4	199	175,5
RRP	197	179	170	X	188	128,9 (RALP)
Literatur: [98, 114, 115, 117, 118, 121]						

Ploussard et al. zeigen diese signifikant kürzeren Operationszeiten auch für die roboterassistierte Operationsweise (RALP) im Vergleich zur LRP ( $p < 0,001$ ) [121].

Insgesamt sind die in dieser Studie erzielten Operationszeiten für RRP und LRP auf vergleichbarem Niveau mit den Zeiten anderer Autoren. Für die Autoren [116, 119, 120] fehlen Angaben zur Operationszeit.

Die Kohorten dieser Arbeit wurden von einer vergleichbaren Anzahl Operateure behandelt (RRP: 11; LRP: 10), wobei einzelne Operateure in beiden Kohorten teilweise nur wenige Eingriffe durchgeführt haben. Zwei Operateure in der LRP-Kohorte absolvierten jeweils weit über 200 Operationen. Eine Auswertung bezüglich der Erfahrung der Operateure ist jedoch nicht möglich, da keine Informationen bezüglich der Operationserfahrung aus der Zeit vor dieser Studie vorhanden sind.

In der zum Vergleich analysierten Literatur werden zu Anzahl und Erfahrung der Operateure unterschiedliche Angaben gemacht. Die Studie von Rassweiler et al. basiert auf einer Kooperation von 18 Operationszentren und insgesamt 50 Operateuren [98]. Anastasiadis et al. geben die genaue Anzahl ihrer Operateure nicht an, sondern sprechen nur von verschiedenen Operateuren mit sehr hohem Erfahrungsniveau [115]. In der prospektiv randomisierten Studie von Guazzoni et al. wurden alle 120 Patienten beider Kohorten von einem einzigen Operateur operiert [117]. Magheli et al. teilen die Operateure nach ihrer Operationserfahrung zu Beginn der Studie ein. Sie klassifizieren die Operateure nach der Anzahl der durchgeführten Operationen in drei Gruppen mit < 50, 50 - 200 und > 200 durchgeführten Operationen [120]. Die Studie von Ploussard et al. basiert auf zwei Operateuren in der RALP- und drei Operateuren in der LRP-Kohorte [121]. Das Team von Touijer et al. bestand aus jeweils 2 Operateuren in der RRP- und LRP-Kohorte, die jeweils gleichgroße Patientengruppen operierten [118]. Bei Chun et al. waren insgesamt 10 Operateure beteiligt [116]. Die anderen Autoren [114, 119] machen zu den Operateuren keine Angaben.

#### 4.4 Analyse histopathologischer Parameter

Nachfolgend werden die histopathologischen Parameter, Resektionsstatus, Tumorstadium und *Gleason-Score* nach radikaler Prostatektomie verglichen.

In der vorliegenden Arbeit ist kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,193$ ) der R1-Raten zwischen den beiden Patientenkollektiven LRP und RRP feststellbar. Die RRP-Kohorte hat sowohl in ihrer Gesamtheit als auch bezogen auf die einzelnen Tumorstadien geringere R1-Raten. Sie betragen in der RRP-Kohorte 14,1 % für pT2-, 36,6 % für pT3a- und 50,0 % für pT3b-Tumoren gegenüber 19,5 % (pT2), 50,2 % (pT3a) und 56,1 % (pT3b) für LRP-Tumoren, wobei die RRP-Kohorte aggressivere Ausgangsparameter aufweist.

In den Arbeiten der Autoren [114, 115, 117, 118] sind die Unterschiede zwischen den Kohorten auch nicht signifikant. Bei Salomon et al. und Anastasiadis et al. resultieren höhere Raten in der RRP-Kohorte, Guazzoni et al. erzielen höhere R1-Raten in ihrer LRP-Kohorte. Die Studien von Ploussard et al. und Magheli et al. vergleichen RALP und LRP bzw. RRP und identifizieren signifikante Unterschiede in den R1-Raten zwischen den Operationsmethoden mit jeweils höheren R1-Raten für die RALP [120, 121].

Tabelle 45: Literaturvergleich der Resektionsränder

Autor, Jahr	OP	Fallzahl (n)	R1 Total	p-Wert	pT2 R1	pT3a R1	pT3b R1
Salomon, 2002 [114]	LRP	612	28,4 %	> 0,05	21,9 %	40,8 % (pT3)	
	RRP	818	31,7 %		18,8 %	52,7 % (pT3)	
Anastasiadis, 2003 [115]	LRP	230	26,5 %	> 0,05	---	---	---
	RRP	70	28,6 %		---	---	---
Chun, 2006 [116]	RRP	2708	21,5 %	<del>---</del>	---	---	---
Guazzoni, 2006 [117]	LRP	60	26,0 %	> 0,05	24,4 %	33,3 % (pT3)	
	RRP	60	21,6 %		18,3 %	31,2 % (pT3)	
Rassweiler, [98]	LRP	5824	---	<del>---</del>	10,6 %	32,7 %	56,2 %
Touijer, 2008 [118]	LRP	612	11 %	> 0,05	---	---	---
	RRP	818	11 %		---	---	---
Paul, 2010 [119]	LRP	1115	26 %	<del>---</del>	16,1 %	34,6 % (pT3)	
Magheli, 2011 [120]	LRP	522	13,0 %	0,010	6,7 % *	43,8 % (pT3) **	
	RRP	522	14,4 %		6,6 % *	32,1 % (pT3) **	
	RALP	522	19,5 %		9,3 % *	48,5 % (pT3) **	
Ploussard, 2014 [121]	LRP	1377	26,6 %	0,038	16,8 %	41,1 % (pT3)	
	RALP	1009	31,3 %		19,6 %	47,4 % (pT3)	
Eigene Daten, 2015	LRP	1019	29,7 %	0,193	19,5 %	50,2 %	56,1 %
	RRP	729	26,7 %		14,1 %	36,6 %	50,0 %
*: p = 0,264; **: p = 0,013							

Insgesamt variiert die R1-Rate in den analysierten Studien über alle Tumorstadien zwischen 11% [118] und 31,7% [114]. Die hier erzielten Ergebnisse (RRP: 26,7%, LRP: 29,7%) sind vergleichbar mit den R1-Raten der anderen Autoren und befinden sich im mittleren Bereich der in Literatur veröffentlichten R1-Raten, bei deutlich aggressiveren klinischen Ausgangsparametern der in der vorliegenden Arbeit gezeigten Kohorten (Vergleich Tabelle 42 und 43).

In Übereinstimmung mit der Literatur (Tabelle 45) konnte für die gesamte Studienpopulation dieser Arbeit gezeigt werden, dass zwischen den beiden Operationsverfahren RRP und LRP keine signifikanten Unterschiede in der Qualität des Resektionsstatus bestehen.

Tabelle 46: Literaturvergleich der histopathologischen Tumorstadien

Autor, Jahr	OP	Fallzahl	pT2	pT3a	pT3b	pT4	pN1
Salomon, 2002 [114]	LRP	612	75,9 %	13,8 %	10,2 %	0,0 %	2,9 %
	RRP	818	62,1 %	17,2 %	20,6 %	0,0 %	7,6 %
Anastasiadis, 2003 [115]	LRP	230	71,7 %	16,5 %	11,7 %	0,0 %	---
	RRP	70	65,7 %	17,1 %	17,1 %	0,0 %	---
Chun, 2006 [116]	RRP	2708	64,3 %	21,7 %	12,5 %	1,6 %	3,7 %
Guazzoni, 2006 [117]	LRP	60	75,0 %	20,0 %	5,0 %	0,0 %	---
	RRP	60	73,3 %	23,3 %	3,3 %	0,0 %	---
Rassweiler, 2006 [98]	LRP	5824	60,7 %	26,7 %	10,7 %	1,9 %	---
Touijer, 2008 [118]	LRP	612	73 %	26 % * (ab pT3a), 4 % **			7 %
	RRP	818	67 %	32 % * (ab pT3a), 6 % **			7 %
Paul, 2010 [119]	LRP	1115	59,8 %	22,9 %	9,9 %	7,4 %	2,2 %
Magheli, 2011 [120]	LRP	522	84,3 %	15,7 % * (ab pT3a), 1,9 % **			0,2 %
	RRP	522	69,7 %	30,3 % * (ab pT3a), 3,4 % **			1,0 %
	RALP	522	73,9 %	26,1 % * (ab pT3a), 3,3 % **			0,0 %
Ploussard, 2014 [121]	LRP	1377	58,5 %	30,3 %	10,5 %		---
	RALP	1009	57,1 %	32,2 %	9,8 %		---
Eigene Daten, 2015	LRP	1019	70,5 %	20,8 %	5,7 %	3,0 % ***	2,8 %
	RRP	729	60,4 %	18,5 %	10,0 %	11,0 % ***	10,7 %
<p>*: extraprostatiches Wachstum ab Stadium pT3a; **: Samenblaseninfiltration (pT3b)            ***: Angabe für pT4 u./o. pN1</p>							

In dieser Arbeit sind die ermittelten histopathologischen Tumorstadien ähnlich verteilt wie in den Studien der anderen Autoren (Tabelle 46). Tumoren des Stadiums pT2 resultieren in 60,4 % (RRP) bzw. 70,5 % (LRP). Organübergreifendes Wachstum (pT3a) zeigt sich bei 18,5 % (RRP) bzw. 20,8 % (LRP) der Patienten. Das Stadium der Samenblaseninfiltration (pT3b) tritt bei 10,0 % (RRP) bzw. 5,7 % (LRP) auf. Die in der

Tabelle 46 bei den eigenen Daten angegebene Häufigkeit von pT4-Tumoren fasst im Zahlenwert den Befund pT4 und/oder pN1 zusammen. Die pT4-Rate allein beträgt in beiden Kohorten weniger als ein Prozent der Fälle (RRP: 0,8 %, LRP: 0,5 %). Positive Lymphknoten (pN1) resultieren mit 10,7 % (RRP) und 2,8 % (LRP) in der RRP-Kohorte etwas häufiger als in den analysierten Studien. Es sind jedoch nicht bei allen Autoren Ergebnisse der pN1-Rate vorhanden. Außerdem basiert jede Studie auf einem anderen Schema zur Häufigkeit und Durchführung der pelvinen Lymphadenektomie. Touijer et al. verwendeten zu Beginn ihrer Studie Partin-Normogramme, um das Risiko von LK-Invasionen zu evaluieren. Im späteren Studienverlauf wurden dann aber alle Patienten, ohne Betrachtung des Risikos, einer pLA unterzogen [118]. Andere Autoren [98, 114, 116, 117, 119, 121] orientieren sich an Grenzwerten für PSA, klinischem Tumorstadium und *Gleason-Score* der Stanzbiopsie. Somit resultieren in den analysierten Studien unterschiedliche Häufigkeiten zur pLA. Daraus folgen auch verschiedene pN1-Raten, die nicht miteinander vergleichbar sind.

Bei der Verteilung der postoperativ erhobenen *Gleason-Scores* zeigen sich in den vorliegenden Daten keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,232$ ) zwischen den Operationskohorten. *Gleason-Scores* < 7 treten in 22,7 % (RRP) bzw. 25,1 % (LRP) der Fälle auf. Für Tumoren mit einem *Gleason-Grad* = 7 betragen die Häufigkeiten 59,6 % (RRP) bzw. 59,9 % (LRP). Die am schlechtesten differenzierten Tumoren mit *Gleason-Grad* > 7 sind zu 17,7 % (RRP) und 15,0 % (LRP) in der Studienpopulation verteilt. Im Mittel resultiert ein *Gleason-Score* von 7,06 für die RRP- und 6,99 für die LRP-Kohorte ohne signifikanten Unterschied. Damit bestätigt sich der bereits in den präoperativen klinischen Parametern festgestellte größere Anteil schlecht differenzierter Tumoren in den hier erhobenen Daten gegenüber den Ergebnissen der anderen Studien. Vor allem der Anteil von Tumoren mit einem *Gleason-Score* > 7 ist in der hier vorliegenden Arbeit häufiger anzutreffen. Nicht alle Autoren nehmen eine Differenzierung in die einzelnen *Gleason-Kategorien* bei der Auswertung vor. Im Vergleich mit den Durchschnittswerten anderer Autoren [114, 115] liegen die eigenen ermittelten Werte etwas höher.

Tabelle 47: Literaturvergleich der postoperativen *Gleason-Scores*

Autor, Jahr	OP	Fallzahl	<i>Gleason</i> < 7	<i>Gleason</i> = 7	<i>Gleason</i> > 7
Salomon, 2002 [114]	LRP	612	6,5 (Durchschnitt)		
	RRP	818	6,2 (Durchschnitt)		
Anastasiadis, 2003 [115]	LRP	230	6,7 (Durchschnitt)		
	RRP	70	6,9 (Durchschnitt)		
Chun, 2006 [116]	RRP	2708	44,6 %	53,3 %	2,1 %
Guazzoni, 2006 [117]	LRP	60	---	---	---
	RRP	60	---	---	---
Rassweiler, 2006 [98]	LRP	5824	---	---	---
Touijer, 2008 [118]	LRP *	612	38 %	56 %	5 %
	RRP **	818	38 %	52 %	8 %
Paul, 2010 [119]	LRP	1115	25,8 %	62,9 %	11,3 %
Magheli, 2011 [120]	LRP	522	72,8 %	23,4 %	3,8 %
	RRP	522	60,5 %	33,9 %	5,6 %
	RALP	522	58,6 %	36,0 %	5,4 %
Ploussard, 2014 [121]	LRP	1377	27,0 %	62,2 %	10,8 %
	RALP	1009	29,2 %	60,4 %	10,4 %
Eigene Daten, 2015	LRP	1019	25,1 %	59,9 %	15,0 %
	RRP	729	22,7 %	59,6 %	17,7 %
*: 1% LRP fehlend, **: 2% RRP fehlend					

#### 4.5 Analyse postoperativer Parameter

Der folgende Abschnitt umfasst die Analyse der postoperativen Komplikationsrate, den Zeitraum der Dauerkatheter-Nutzung und die postoperative Krankenhausverweilzeit.

In der vorliegenden Arbeit resultieren signifikante Unterschiede in den postoperativen Komplikationen. Die Einteilung der Komplikationen wurde gemäß der Klassifikation nach *Clavien-Dindo* in die Grade 0 bis 5 vorgenommen [110]. Dabei zeigt die LRP-Kohorte deutlich höhere Komplikationen, vor allem der schwerwiegenderen Grade 3b, 4 und 5 (Tabelle 22). Auch die Notwendigkeit von Revisionsoperationen war in der LRP-Kohorte größer (Tabelle 23). Dieses führte neben anderen Überlegungen zur Einstellung der rein laparoskopischen radikalen Prostatektomie an der Klinik für

Urologie der Charité Universitätsmedizin Berlin zu Gunsten einer Fokussierung auf RRP und RALP als favorisierte Operationsverfahren.

Die in der Literatur angegebenen Komplikationsraten basieren auf keinem einheitlichen Bewertungsstandard, obwohl dieser Standard mit der Klassifikation nach *Clavien-Dindo* vorhanden ist. Daher gestaltet sich der Vergleich der Komplikationsraten sowohl zwischen den Autoren als auch mit den vorliegenden Ergebnissen schwierig. Außerdem selektieren nicht alle Autoren nach intra- und postoperativen Komplikationen oder machen Angaben zu notwendigen Revisionseingriffen.

Die Studie von Ploussard et al. verwendet die Klassifikation nach *Clavien-Dindo*, vergleicht aber LRP und RALP. Für Komplikationen im Stadium 0 - 2 werden Raten von 99,7 % (LRP) bzw. 99,6 % (RALP) angegeben. Das Komplikationsstadium *Clavien 3* kommt in beiden Kohorten nicht vor. *Clavien 4* ist mit jeweils 0,2 % in beiden Kohorten und *Clavien 5* nur in der RALP-Kohorte (0,1 %) vertreten. Die Unterschiede zwischen den Kohorten LRP und RALP sind nicht signifikant ( $p = 0,756$ ) [121]. Die angegebenen Komplikationsraten sind geringer im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen der eigenen Daten.

Touijer et al. berichten von 0,4 % (RRP) bzw. 1,9 % (LRP) Revisionsoperationen und 11 % (RRP) bzw. 15,5 % (LRP) Rettungsstellenbesuchen. 1,2 % (RRP) bzw. 4,6 % (LRP) der Patienten mussten erneut stationär aufgenommen und behandelt werden (Angabe für 1162 von 1430 Patienten). Alle Unterschiede zwischen den Patientenkohorten sind signifikant. Ein Patient ist nach RRP an einem postoperativen Myokardinfarkt verstorben [118]. Somit sind die Ergebnisse von Touijer et al. in der Tendenz mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Das Review von Ficarra et al. liefert jedoch für diese Studie Gesamtkomplikationsraten von 6,6 % (RRP) und 2,9 % (LRP) [93].

Guazzoni et al. benötigten für keinen der 120 Patienten eine erneute operative Intervention. Bei einem Patienten der LRP-Kohorte wurde intraoperativ eine rektale Läsion festgestellt und übernäht. Weitere Angaben zur Komplikationsrate sind nicht vorhanden [117]. In dem Review von Ficarra et al. werden für die Studie von Guazzoni jedoch Gesamtkomplikationsraten von 35 % (RRP) und 16,6 % (LRP) genannt [93].

Die Arbeit von Anastasiadis et al. liefert ebenfalls keine genauen Angaben zur Komplikationsrate. Es werden nur operative Komplikationen aufgezählt, zu denen rektale Verletzungen, Anastomosen-Leckage, Wundinfektionen, Hämatome und

temporärer Ileus gezählt werden. Die Häufigkeit beträgt 13,1 % in der RRP- und 9,6 % in der LRP-Kohorte [115].

Salomon et al. ermitteln eine chirurgische Komplikationsrate von 16,5 % (RRP) bzw. 13,1 % (LRP). Dazu zählen die Autoren der Studie postoperative Neuropathie, Hämatome, Anastomosenfisteln, Ureterverletzungen, rektale Läsionen, Ileus und Lymphozellenbildung. Ein Patient der RRP-Kohorte ist am ersten postoperativen Tag an einer Lungenembolie verstorben [114].

Rassweiler et al. geben für ihre große LRP-Studie eine Komplikationsrate von 8,9 % an. Eine Einteilung nach *Clavien-Dindo* wird nicht vorgenommen. Bei den Komplikationen werden Blutungen, rektale Läsionen, Extravasationen und thromboembolische Ereignisse genannt. Die Re-Interventionsrate beträgt insgesamt 2,7 % [98].

Bei den übrigen Arbeiten erfolgt keine Auswertung der Komplikationen [116, 119, 120].

Für die Dauerkatheter-Nutzung und die postoperative Krankenhausverweilzeit sind nicht bei allen analysierten Studien Angaben zu finden.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) für die Dauerkatheter-Nutzung gezeigt werden. Die RRP-Kohorte wurde im Mittel 5,7 Tage, die LRP-Kohorte im Mittel 10,5 Tage, katheterisiert.

Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren [114, 115, 117, 121] zeigt ein entgegengesetztes Bild mit signifikant kürzerer Katheter-Verweildauer für die laparoskopische Operationsweise. In der hier vorliegenden Arbeit ist die Katheter-Nutzung für die LRP-Kohorte länger, während sich das Zeitintervall für die RRP-Kohorte auf vergleichbarem Niveau mit der Literatur befindet. Dieses könnte auf die höhere Komplikationsrate der laparoskopisch operierten Patienten zurückzuführen sein. Komplikationen erfordern häufig auch die Katheterisierung über ein längeres Zeitintervall. Andererseits handelt es sich bei der LRP-Kohorte um ein Kollektiv, das im Zeitraum von 2006 - 2010 operiert wurde. Heute versucht man bei allen Operationsverfahren die Dauer der Katheterisierungsphase zu verkürzen. Die Katheter-Verweildauer ist letztlich immer eine Einzelfallentscheidung des Operateurs unter Berücksichtigung des Patienten, der persönlichen Erfahrung und bevorzugten Arbeitsweise. Eine längere Verweildauer bietet mehr Sicherheit bei der Anastomosensbildung der Urethra, während kürzere Zeiträume den Komfort für die Patienten verbessern.

Die postoperative Krankenhausverweildauer ist in dieser Arbeit mit 5,3 Tagen (RRP) und 5,7 Tagen (LRP) ohne signifikanten Unterschied und vergleichbar mit den Zahlenangaben anderer Autoren [117, 118, 121].

Ploussard et al. zeigen signifikant ( $p < 0,001$ ) kürzere KH-Aufenthalte für die RALP-Patienten gegenüber den LRP-Patienten. [121]. Die RRP-Kohorte von Salomon et al. weist deutlich längere Zeiträume gegenüber der LRP-Kohorte auf [114]. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf den früheren Operationszeitraum der RRP-Kohorte von Salomon et al. von Ende der 1980er bis Anfang der 1990er Jahre zurückzuführen.

Tabelle 48: Literaturvergleich der Dauerkatheter-(DK)-Nutzung und postoperativer Krankenhaus-(KH)-Verweildauer in Tagen

	OP-Verfahren	Salomon, 2002 [114]	Anastasiadis, 2003 [115]	Guazzoni, 2006 [117]	Touijer, 2008 [118]	Ploussard, 2014 [121]
DK	LRP	6,8	5,6	86,6 % *	---	7,2
	RRP	15,9	7,8	66,6 % *	---	8,0 (RALP)
KH	LRP	7,4	---	90,0 % **	2,0 ***	5,7
	RRP	15,2	---	86,6 % **	3,0 ***	4,0 (RALP)
*: Prozentsatz für Katheterisierungsdauer von 5 Tagen						
**: Prozentsatz für Entlassung am 6. postoperativen Tag						
***: Nächte statt Tagen, Angabe nur für 465 von 1430 Patienten vorhanden						

#### 4.6 *Follow-Up*-Zeitraum und biochemische Tumorrezidivrate nach *Kaplan-Meier*

Aussagen bezüglich biochemischer Tumorrezidive können nur vorgenommen werden, wenn die Patienten der Studienpopulation umfassend und über einen ausreichend großen Zeitraum postoperativ per *Follow-Up* nachbetreut werden.

Die für den Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen analysierten Studien weisen eine sehr große Variabilität in den *Follow-Up* Zeiträumen auf (Tabelle 49). Dabei zeigen sich sowohl zwischen den Operationskohorten einer Studie [114, 120, 121] als auch zwischen den Autoren erhebliche Unterschiede. Das kürzeste *Follow-Up* (9,6 Monate) findet sich für die LRP-Kohorte von Salomon et al. [114]. Rassweiler et al. verfolgen ihre Studienpopulation am längsten (60 Monate) [98]. In der vorliegenden Arbeit ist der

*Follow-Up* Zeitraum der RRP-Kohorte signifikant kürzer (30,6 Monate) gegenüber der LRP-Kohorte (45,5 Monate).

Bei der Betrachtung der rezidivfreien Überlebensraten postoperativ nach *Kaplan-Meier* zeigen sich bei den Analysen der vorliegenden Arbeit vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Kohorten. Einzelne Unterschiede mit besseren Ergebnissen für die LRP-Kohorte sind, bis auf die Analyse weniger Subgruppen (BMI-Wert  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, *D'Amico high-risk*, *Gleason*-Grad = 7, nervenschonende Operationsweise), jedoch nicht signifikant. Die beiden ersten Subgruppen weisen aufgrund geringerer Fallzahlen (BMI-Wert  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> = 343/1697 Patienten = 20,2 %; *D'Amico high-risk* = 409/1746 Patienten = 23,4 %) eine verminderte statistische *Power* auf.

Größere Bedeutung hat der signifikante Unterschied ( $p = 0,002$ ) in beiden Kohorten für die Tumoren mit *Gleason*-Grad = 7. Patienten mit einem Tumor dieser Einstufung repräsentieren fast 60 % der gesamten Studienpopulation. Für *Gleason*-Grad = 7 ergeben sich nach LRP im Mittel eine Zeit von 71,7 rezidivfreien Monaten. Diese ist signifikant länger gegenüber den 61,8 Monaten Rezidivfreiheit der RRP-Kohorte. Es konnte aber in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 41) gezeigt werden, dass die Einstufung *Gleason*-Grad = 7 mit einer Hazard Ratio von 1,54 ( $p = 0,131$ ) gegenüber weniger aggressiven Tumoren mit *Gleason*-Grad < 7 keinen signifikanten Einfluss auf das biochemische Tumorrezidivrisiko der vorliegenden Studienpopulation hat.

Ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben nach *Kaplan-Meier* resultiert auch bei nervenschonender Operationsweise ( $p < 0,0001$ ) zwischen beiden Kohorten. Hier ist jedoch der Anteil von durchgeführtem Nervenerhalt in beiden Gruppen sehr unterschiedlich (RRP 85,4 %; LRP 69,0 %;  $p < 0,0001$ ). In der Cox-Regressionsanalyse konnte zudem gezeigt werden, dass der Parameter nervenschonende Operationsweise für die beiden Kohorten LRP und RRP dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Tumorrezidivrisiko hat (Tabellen 39 - 41).

Wie in Tabelle 49 dargestellt ist, erfolgt in der Literatur keine einheitliche Betrachtung der rezidivfreien Überlebensrate. Einige Autoren nennen Ergebnisse für die gesamte Operationskohorte. Andere Autoren nehmen eine Differenzierung nach pathologischem Tumorstadium, *Gleason*-Score oder *D'Amico*-Risikoklassifizierung vor, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit Anwendung findet. Außerdem werden bei einigen Autoren detaillierte Angaben über die rezidivfreien Überlebensraten nach definierten

Zeitintervallen, zwei, drei oder fünf Jahren, gemacht. Damit besteht eine gute Vergleichsbasis zu den Daten der vorliegenden Arbeit.

Die Mehrheit der Studien gibt Zeitintervalle für rezidivfreies Überleben an. Einige Autoren verwenden stattdessen die Rezidivrate [118, 121]. Zur besseren Übersicht wurden die entsprechenden Werte in Tabelle 49 ebenfalls in rezidivfreie Intervalle umgerechnet.

Tabelle 49: Literaturvergleich der postoperativen biochemisch-rezidivfreien Überlebensrate nach Kaplan-Meier-Analyse (Log-rank-Test)

Autor, Jahr	OP (Follow-Up Zeit)	Gesamte Kohorte	Stadium pT2	Stadium pT3	Gleason-Score postoperativ		
					< 7	= 7	> 7
Salomon, 2002 [114]	LRP (9,6)	3y: 84 % *	90,4 % *	----	----	----	----
	RRP (54)	3y: 75 % *	91,7 % *	----	----	----	----
Chun, 2006 [116]	RRP (31,4)	2y: 83,6 %	92,4 %	68,8 %	95,0 %	76,7 %	29,3 %
		5y: 69,6 %	87,1 %	44,2 %	91,2 %	56,3 %	9,8 %
Rassweiler, 2006 [98]	LRP (60) ***	----	91,4 %	82,5 % (pT3a)	----	----	----
Touijer, 2008 [118]	LRP (19,2)	95,3 % *	----	----	----	----	----
	RRP (18)	91,7 % *	----	----	----	----	----
Paul, 2010 [119]	LRP (35,3)	3y: 84 %	----	----	----	----	----
		5y: 83 %	93,4 %	70,2 % **	93,5 %	82,8 %	36,1 %
Magheli, 2011 [120]	LRP (16,8)	94 % *	----	----	----	----	----
	RRP (30)	93 % *	----	----	----	----	----
	RALP (16)	94 % *	----	----	----	----	----
Ploussard, 2014 [121]	LRP (39)	82,0 % *	92,1 % *	66,5 % *	----	----	----
	RALP (15)	89,7 % *	96,3 % *	80,3 % *	----	----	----
Eigene Daten 2015	LRP (45,5)	3y: 90,6 %	95,4 % *	81,9 % ##	96,4 % *	93,3 %	69,2 % *
		5y: 83,3 %	89,9 % *	71,3 % +	---- *	85,8 %	52,4 % *
	RRP (30,6)	3y: 83,5 %	91,6 % *	77,5 % ##	---- *	86,8 %	59,3 % *
		5y: 70,1 %	80,3 %	38,8 % +	---- *	69,8 %	37,5 % *

\*: p-Wert zwischen OP-Verfahren jeweils > 0,05

\*\* : Paul et al: 70,2 % (pT3), 74,5 % (pT3a), 55,0 % (pT3b), 42,7 % (pT4)

\*\*\*: Angaben für 3 der 18 Zentren

#: 3y Angabe für pT3a; pT3b: 70,4 % (LRP), 53,5 % (RRP); jeweils p > 0,05

+ : 5y Angabe für pT3a; pT3b: 49,3 % (LRP), ---- (RRP); jeweils p > 0,05

Für die vorliegende Arbeit wurde das biochemische Tumorrezidiv definiert als Anstieg des PSA-Wertes  $> 0,2$  ng/ml. Diese Definition wird auch von den meisten Autoren [114, 119-121] verwendet. Die Studien von Chun et al. und Touijer et al. benutzen einen *Cut-off* von 0,1 ng/ml [116, 118].

Die Autoren Salomon et al. zeigen nicht-signifikante Unterschiede in der rezidivfreien 3-Jahres-Überlebenszeit ihrer beiden Operationskohorten mit besseren Ergebnissen für die LRP und bestätigen die nicht-signifikante Tendenz zwischen den beiden Operationsverfahren in der vorliegenden Arbeit. Bezüglich der Gesamtkohorte und differenziert für das Tumorstadium pT2 sind die in dieser Arbeit erzielten Überlebensraten der LRP-Kohorte höher als in beiden Kohorten von Salomon et al. Die hier vorliegende RRP-Kohorte zeigt vergleichbare Überlebensraten wie die LRP-Kohorte von Salomon et al. [114]. Zu beachten ist dort die deutlich kürzere mittlere *Follow-Up*-Zeit von 9,6 Monaten in der LRP-Kohorte gegenüber 54 Monaten in der RRP-Kohorte, wobei die LRP-Kohorte dort auch eine geringere Fallzahl gegenüber dem RRP-Kollektiv aufweist.

Die Studie von Touijer et al. betrachtet etwa gleichlange *Follow-Up*-Zeiträume von ca. 1,5 Jahren für die beiden Kohorten RRP und LRP. Auch hier zeigt sich über den Beobachtungszeitraum eine höhere Rate rezidivfreien Überlebens für die LRP-Kohorte (+ 3,6 %). Der Unterschied in beiden Kohorten ist nicht signifikant bei Adjustierung von präoperativem PSA-Wert, R1-Rate, pathologischem Stadium und *Gleason-Score*.

Die von Touijer et al. ermittelten Ergebnisse weisen eine vergleichbare, nicht signifikante Tendenz wie in der vorliegenden Arbeit auf. Der direkte Vergleich der Ergebnisse von Touijer et al. mit den eigenen, hier erhobenen Werten, ist aufgrund anderer Zeitintervalle und einem strengeren PSA-*Cut-off* (0,1 ng/ml) jedoch nicht unmittelbar gegeben. Der Einfluss weiterer Parameter auf das rezidivfreie Überleben, wie Tumorstadien oder *Gleason-Score*, wurde bei diesen Autoren nicht untersucht [118].

Magheli et al. ermitteln für die drei untersuchten Operationsverfahren nur geringe Abweichungen in der biochemischen Rezidivfreiheit ( $p = 0,669$ ) mit marginal besseren Ergebnissen für LRP und RALP gegenüber RRP. Die *Follow-Up*-Zeiträume der laparoskopischen Operationsverfahren (LRP und RALP) sind nahezu identisch, während die RRP-Kohorte ein deutlich längeres *Follow-Up* aufweist [120].

Ploussard et al. vergleichen mit signifikant unterschiedlich langem *Follow-Up* nur laparoskopische Techniken und ermitteln bessere rezidivfreie Raten für die RALP

gegenüber der LRP. Die Unterschiede in den rezidivfreien Raten sind jedoch weder für die Gesamtkohorten ( $p = 0,753$ ), noch für die Unterteilung in die Tumorstadien pT2 ( $p = 0,794$ ) und pT3 ( $p = 0,663$ ) signifikant. Der Vergleich der Ergebnisse von Ploussard et al. mit den hier erhobenen Werten gestaltet sich schwierig, da Ploussard et al. andere Zeitintervalle betrachten und die Tumorstadien pT3a und pT3b zusammenfassen. Die dort untersuchte LRP-Kohorte weist vergleichbare Rezidivraten mit der RRP-Kohorte dieser Arbeit auf. Dies gilt sowohl für die Gesamtkohorte als auch adjustiert für die Tumorstadien pT2 und pT3. Die LRP-Kohorte dieser Arbeit zeigt, nach drei Jahren *Follow-Up*, im Vergleich zu der LRP-Kohorte von Ploussard et al. sowohl für die Gesamtkohorte als auch differenziert nach den Tumorstadien pT2 und pT3 (diese Arbeit pT3a und pT3b) höhere rezidivfreie Raten.

Für den Vergleich der RALP-Kohorte von Ploussard et al. ist nur die Betrachtung der 1-Jahres-Rezidivfreiheit der hier untersuchten Gesamtkohorten möglich. Diese betragen für die RRP-Kohorte 94,6 % und für die LRP-Kohorte 95,8 % und liegen damit über den Werten der gesamten RALP-Kohorte (89,7 %, 15 Monate). Ein detaillierter Vergleich der eigenen Daten mit den RALP-Fällen von Ploussard et al. wird darüber hinaus nicht vorgenommen, da dort das *Follow-Up* deutlich kürzer als in der vorliegenden Arbeit ist.

Ploussard et al. vergleichen außerdem die *D'Amico*-Risikoklassifizierung bezüglich des rezidivfreien Überlebens in beiden Patientenkohorten. Sie finden innerhalb der drei Kategorien *low-* ( $p = 0,672$ ), *intermediate-* ( $p = 0,928$ ) und *high-risk* ( $p = 0,413$ ) keine signifikanten Unterschiede in den Operationsverfahren. Genaue Prozentwerte der rezidivfreien Überlebensraten in den separaten *D'Amico*-Risikoklassen werden nicht angegeben [121]. In der hier vorliegenden Arbeit resultiert für die beiden größten Patientengruppen *low-risk* (607/1746 Patienten = 34,8 %) und *intermediate-risk* (730/1746 Patienten = 41,8 %) kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,384$  bzw.  $p = 0,239$ ) zwischen den Kohorten LRP und RRP. Lediglich für die kleinere Patientengruppe der Kategorie *high-risk* (409/1746 Patienten = 23,4 %) ist ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,015$ ) mit im Mittel längeren rezidivfreien Raten für die LRP feststellbar.

Paul et al. definieren das biochemische Tumorrezidiv als einen mindestens zweimaligen Anstieg des PSA  $> 0,2$  ng/ml. Die Ergebnisse für das rezidivfreie Überleben der ausschließlich laparoskopischen Gesamtkohorte entsprechen nach drei Jahren den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen der RRP-Kohorte und sind niedriger als die Ergebnisse der vorliegenden LRP-Kohorte. Nach 5 Jahren gleichen sich beide LRP-Kohorten [119]. Die Auswertung des rezidivfreien 5-Jahres-Intervalls anhand der

postoperativen Tumorstadien liefert bei Paul et al. für alle Stadien bessere Überlebensraten gegenüber den beiden hier gezeigten Kohorten LRP und RRP.

Die Betrachtung der postoperativen *Gleason-Scores* ist nicht für alle Kategorien möglich, da für das rezidivfreie 5-Jahresintervall in dieser Arbeit keine Ergebnisse für *Gleason-Grad* < 7 vorliegen. Im Vergleich mit Paul et al. zeigt die hier ermittelte LRP-Kohorte bessere Ergebnisse für *Gleason-Grad* = 7 und *Gleason-Grad* > 7. Die RRP-Kohorte liefert für *Gleason-Grad* = 7 schlechtere und für *Gleason-Grad* > 7 etwas bessere Ergebnisse im Vergleich zu Paul et al. [119].

Chun et al. haben in ihrer Studie nur ein Operationsverfahren (RRP) analysiert, vergleichbar wie Paul et al. für die LRP. Die Studie von Chun et al. basiert auf einer großen Fallzahl mit vielen *Kaplan-Meier-Analysen* zu verschiedenen Einflussfaktoren auf das biochemische Rezidiv, weshalb diese Studie Eingang in die Diskussion findet.

Chun et al. geben ein mittleres rezidivfreies Überleben von 91,5 Monaten für ihre RRP-Gesamtkohorte an [116]. Dieser Wert ist deutlich höher als die bei uns erzielten Ergebnisse von 60,7 Monaten (RRP) bzw. 72,5 Monaten (LRP). Zu beachten ist dabei, dass die Rezidivgrenze bei Chun et al. mit 0,1 ng/ml schärfer gewählt wird, und nicht der in der hier vorliegenden Arbeit benutzten Grenze von PSA  $\geq$  0,2 ng/ml entspricht.

Chun et al. berechnen in ihrer Studie die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten nach zwei, fünf und acht Jahren [116]. Zur besseren Vergleichbarkeit finden nur die Werte für zwei und fünf Jahre Verwendung für die Diskussion.

Die Rezidivfreiheit der RRP-Gesamtkohorte von Chun et al. nach zwei und fünf Jahren entspricht sehr genau den hier ermittelten Werten für die RRP-Kohorte nach drei und fünf Jahren, während die LRP-Kohorte höhere rezidivfreie Raten erzielt. Differenziert nach den Tumorstadien pT2, pT3a und pT3b zeigt sich ein ähnliches Bild für die LRP. Die RRP-Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in allen Tumorstadien schlechter als die Ergebnisse bei Chun et al. [116].

Die Betrachtung der postoperativen *Gleason-Score* Kategorien liefert in dieser Arbeit für alle *Gleason-Grade*  $\geq$  7 höhere rezidivfreie Überlebensraten sowohl bei der LRP als auch bei der RRP gegenüber Chun et al. Dieses Ergebnis gilt trotz der Unterschiede in den betrachteten *Follow-Up-Zeiträumen* (Chun et al: 2 Jahre und 5 Jahre; diese Arbeit: 3 Jahre und 5 Jahre) [116]. Die *Gleason-Score* Kategorie < 7 kann nicht verglichen werden, da für diese Kategorie in der vorliegenden Arbeit keine Ergebnisse vorliegen.

Für die *D'Amico-Risikoklassifizierung* ermittelten Chun et al. rezidivfreie Überlebensraten von 93,0 % (*low-risk*), 82,0 % (*intermediate-risk*) und 60,4 % (*high-risk*) nach

24 Monaten und 87,1 % (*low-risk*), 65,6 % (*intermediate-risk*) und 38,0 % (*low-risk*) nach 60 Monaten [116]. Diese Werte werden durch die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse (Tabelle 32) beider Kohorten, RRP und LRP, für drei und fünf Jahre übertroffen.

Rassweiler et al. zeigen lediglich 5-Jahres-Raten des rezidivfreien Überlebens von drei Zentren ihrer 18 Zentren umfassenden LRP-Studie. Die dort angegebenen Ergebnisse für die Tumorstadien pT2 und pT3a liegen dabei jeweils über den hier erzielten rezidivfreien Raten der gleichen Zeiträume und Stadien für beide Kohorten [98].

In dieser Arbeit bestätigen die *Kaplan-Meier*-Analysen zum rezidivfreien Überleben die Angaben in der Literatur, nach denen die laparoskopische Operationstechnik und die offen retropubische Operationstechnik onkologisch vergleichbare Ergebnisse bezüglich der biochemischen Rezidivwahrscheinlichkeit liefern. Vorteile zugunsten der LRP sind, mit Ausnahme der vier hier aufgezeigten Subgruppen, nicht signifikant, sowohl in der hier vorliegenden Arbeit, als auch in den zum Vergleich herangezogenen Studien [114, 118, 120, 124].

In den Subgruppen-Analysen dieser Arbeit zeigten sich für die Parameter BMI-Wert  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , *D'Amico high-risk*, *Gleason*-Grad = 7 und nervenschonende Operationsweise signifikante Unterschiede zwischen den Operationsverfahren mit Vorteilen für die LRP. Diese Subgruppen stellen jeweils nur einen kleinen Teil der untersuchten Gesamtpopulation dar. Die Teilgruppe der Patienten mit einem BMI-Wert  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (343/1697 Patienten = 20,2 %) und *D'Amico high-risk* (409/1746 Patienten = 23,4 %) betragen jeweils lediglich rund 20 % der Gesamtkohorte. Der Anteil von nervenschonender Operationsweise variiert erheblich in beiden Kohorten (RRP: 85,4 %; LRP: 69,0%;  $p < 0,0001$ ), sodass ein Rückschluss auf diese Subgruppen nur sehr begrenzt möglich ist. Zudem hat die multivariate Cox-Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass für die untersuchte Studienpopulation der Faktor nervenschonende Operationsweise keinen Einfluss auf das biochemische Tumorrezidivrisiko hat, ebenso wie die Tumoreinstufung *Gleason*-Grad = 7 (Tabellen 39 – 41).

#### 4.7 Cox-Regressionsanalysen für Prädiktoren des biochemischen Tumorrezidivs

In der Literatur finden sich wenige vergleichende Studien, die verschiedene Operationsverfahren der RP gegenüber stellen und zusätzlich eine Prädiktorenanalyse mittels Cox-Regression vornehmen. Daher wurde die Literaturrecherche noch einmal erweitert und dabei eine weitere Studie von Wirth et al. identifiziert [124]. Diese Arbeit weist eine Übersicht von Mehrkohorten-Studien mit Cox-Regressionen auf. Die dort erwähnten Publikationen wurden zusätzlich analysiert, scheiden aber mehrheitlich aufgrund des verwendeten Studiendesigns (betrachtete Operationsverfahren, fehlende *Kaplan-Meier*-Analysen zum biochemischen Tumorrezidiv, geringe Fallzahlen) aus.

Die Cox-Regressionsanalyse gestattet die Bewertung von Prädiktoren für das biochemische Tumorrezidivrisiko. Dabei können diese Prädiktoren sowohl separat auf ihren Einfluss (univariates Modell), als auch auf ihren kombinatorischen Einfluss (multivariates Modell) analysiert werden. Ein Prädiktor ist die Operationsweise. Die Cox-Regressionsanalyse bietet außerdem die Möglichkeit, zu überprüfen, ob andere Prädiktoren wie klinische und pathologische Tumorparameter einen größeren Einfluss besitzen als das Operationsverfahren.

Magheli et al. haben in ihrer Studie univariate und multivariate Analysen zur Vorhersage des biochemischen Rezidivs durchgeführt. Im univariaten Regressionsmodell zeigen sich präoperativer PSA-Wert ( $p = 0,020$ ), *Gleason-Score* des Resektats ( $p < 0,001$ ), pathologisches Tumorstadium ( $p < 0,001$ ) und positiver Schnittrand ( $p = 0,001$ ) als prädiktive Faktoren für ein biochemisches Tumorrezidiv [120].

Dies bestätigt die univariaten Analysen dieser Arbeit (Tabelle 39), in denen der präoperative PSA-Wert, die *D'Amico*-Risikoklassifizierung, pLA, das pathologische Tumorstadium und der postoperative *Gleason-Score* die größten Einflussfaktoren für ein Tumorrezidiv darstellen. In dieser Arbeit zeigte sich in der univariaten Analyse auch ein statistisch signifikanter Vorteil für den Parameter Operationsverfahren. Die RRP erhöht das Risiko um Faktor 1,87 ( $p < 0,0001$ ) gegenüber der LRP. Bei Magheli et al. resultiert in der univariaten Analyse für das Operationsverfahren kein signifikanter Einfluss auf das biochemische Rezidivrisiko ( $p = 0,669$ ) [120].

Die Betrachtung der multivariaten Analyse von Magheli et al. identifiziert den postoperativen *Gleason-Score* ( $p = 0,001$ ) und das pathologische Tumorstadium ( $p = 0,004$ ) als signifikante prädiktive Faktoren für ein Tumorrezidiv [120]. Dies ist in Konkordanz mit der vorliegenden Studie, wobei hier der postoperative *Gleason-*

Score > 7 ( $p < 0,0001$ ) und die pathologischen Tumorstadien (jeweils  $p < 0,0001$ ) signifikant entscheidende Prädiktoren für ein Tumorrezidiv sind. Daneben konnten weiterhin die pLA und die *D'Amico*-Risikoklassifizierung (präoperatives Modell, Tabelle 40) als signifikante Faktoren identifiziert werden. Der in der univariaten Analyse als signifikant gefundene Unterschied für die Operationsverfahren ist in den beiden multivariaten Analysen (prä- und postoperative Parameter) nicht mehr nachweisbar. Hier zeigt sich lediglich eine geringe, nicht signifikante Tendenz zugunsten der LRP. Die bei Magheli et al. ermittelten *Hazard Ratios* (HR) weisen eine vergleichbare Tendenz mit den HR-Werten der vorliegenden Arbeit auf, wobei die einzelnen Zahlenwerte bei Magheli et al. deutlich größer sind. In Übereinstimmung mit der multivariaten Cox-Regressionsanalyse von Magheli et al. kann in der vorliegenden Arbeit für keine Operationstechnik ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden. Prädiktoren eines biochemischen Tumorrezidivs sind nach den Autoren von Magheli et al., wie in der hier vorliegenden Arbeit, histopathologische Parameter wie der postoperative *Gleason-Score* und das pathologische Tumorstadium [120].

Wirth et al. vergleichen LRP und RRP und identifizieren in der univariaten Analyse PSA-Wert ( $p < 0,001$ ), pathologisches Tumorstadium ( $p < 0,001$ ), *Gleason-Score* ( $p < 0,001$ ), positiven Schnittrand ( $p < 0,001$ ), Prostatagewicht ( $p = 0,032$ ) und BMI ( $p < 0,001$ ) als signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten von Tumorrezidiven. Die Parameter Operationstechnik (HR 1,3 für LRP gegenüber RRP,  $p = 0,178$ ) und Patientenalter zum Operationszeitpunkt sind nicht signifikant. Die Ergebnisse der univariaten Analyse werden in der multivariaten Analyse bestätigt. Der bei Wirth et al. identifizierte univariat und multivariat signifikante Einfluss des Parameters BMI (HR 1,1;  $p < 0,001$ ) ist in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisbar (Tabelle 39, 41). Für den PSA-Wert zeigen Wirth et al. in beiden Analysen einen signifikanten Einfluss, der sich in der vorliegenden Arbeit nur im univariaten Modell nachweisen lässt. Zusammengefasst liefert die multivariate Cox-Regressionsanalyse der Autoren von Wirth et al. bezüglich pathologischer Kriterien (pT-Stadium, *Gleason-Score*) und der Operationsweise vergleichbare Ergebnisse wie die vorgelegte Arbeit. Die Wahl des OP-Verfahrens ist kein signifikanter Parameter für das Eintreten eines biochemischen Tumorrezidivs [124].

Nach Touijer et al. ist in der multivariaten Cox-Analyse das Operationsverfahren kein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Tumorrezidiven (HR: 0,99 für LRP vs. RRP,  $p = 0,9$ ). Allerdings werden hier Tumorrezidive bereits ab einem PSA-Wert von

0,1 ng/ml definiert [118]. Damit bestätigt sich wie in der vorliegenden Arbeit, dass die Wahl des Operationsverfahrens in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss für das Auftreten von Tumorrezidiven darstellt.

Paul et al. identifizieren in den multivariaten Cox-Regressionsanalysen ihrer LRP-Studie die Parameter PSA-Wert (PSA  $\geq$  20 ng/ml vs. PSA  $<$  10 ng/ml: HR 2,9;  $p <$  0,0001), *Gleason-Score* (*Gleason*  $>$  7 vs.  $<$  7: HR 4,5;  $p <$  0,0001), histopathologisches Tumorstadium (pT3a vs. pT2: HR 2,8;  $p <$  0,0001, pT3b vs. pT2: HR 3,7;  $p <$  0,0001), Lymphknotenstatus (pN1: HR 5,6;  $p <$  0,0001) und Schnittrand (R1: HR 2,7;  $p <$  0,0001) als signifikante Faktoren für ein biochemisches Tumorrezidiv [119].

Die multivariate Analyse des Parameters PSA zeigt in der vorliegenden Arbeit jedoch für keine Kategorie einen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko. Die übrigen Ergebnisse von Paul et al. entsprechen, mit zahlenmäßig etwas höheren HR-Werten, den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Da die Studie nur laparoskopisch operierte Patienten betrachtet, ist ein Rückschluss auf das Operationsverfahren als Prädiktor für ein Tumorrezidiv nicht möglich [119].

Die RRP-Studie von Chun et al. erstellt wie die hier vorliegende Arbeit univariate Cox-Regressionsanalysen sowie zwei multivariate Cox-Modelle für prä- und postoperative Parameter. In der univariaten Analyse identifizieren Chun et al. PSA-Wert ( $p <$  0,001), klinisches Tumorstadium ( $p <$  0,001), *Gleason-Score* der Stanzbiopsie ( $p <$  0,001), pathologischen *Gleason-Score* ( $p <$  0,001), positiven Schnittrand ( $p <$  0,001) und pathologisches Tumorstadium ( $p <$  0,001) als signifikante Prädiktoren für ein Tumorrezidiv [116]. Die vorliegende Arbeit zeigt einen signifikanten Einfluss für die gleichen Parameter, nimmt aber keine Unterteilung der präoperativen Parameter vor, sondern verwendet die Risikoeinteilung nach *D'Amico*, die diese drei genannten präoperativen Parameter vereint (Tabelle 39).

Chun et al. ermitteln im multivariaten Modell die postoperativen Parameter PSA-Wert ( $p <$  0,001), positiven Schnittrand ( $p <$  0,001), pathologischen *Gleason-Score* ( $p <$  0,001) und pathologisches Tumorstadium ( $p <$  0,001) als signifikante Prädiktoren des Tumorrezidivs [116]. Für *Gleason-Score* und Tumorstadium resultieren in der vorliegenden Arbeit gleiche Tendenzen. Der Einfluss des PSA-Wertes kann nicht bestätigt werden. Der Faktor Schnittrand wurde nicht berücksichtigt. Das Alter und die nervenschonende Operationsweise haben in allen durchgeführten Analysen, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, keinen signifikanten Einfluss auf das Tumorrezidivrisiko.

Da Chun et al. nur eine RRP-Kohorte betrachten, ist keine Aussage zum Einfluss des Operationsverfahrens möglich [116].

Die aus der Literatur [118, 120, 124] zitierten multivariaten Cox-Regressionsanalysen zeigen, dass das Operationsverfahren keinen signifikanten Einfluss auf das Tumorrezidivrisiko hat. Dieses Ergebnis lässt sich auch in den beiden multivariaten präoperativen und postoperativen Cox-Modellen der vorliegenden Arbeit bestätigen.

Vielmehr zeigen die HR-Werte, dass das pathologische Tumorstadium und der Differenzierungsgrad des Tumors (nach *Gleason*) und damit die Aggressivität des Tumors entscheidend sind, ob sich beim Patienten ein Tumorrezidiv einstellt.

#### 4.8 Limitierung der Arbeit

Die hier vorliegende retrospektive Arbeit vergleicht zwei Patientenkohorten LRP und RRP, die mit unterschiedlichen Operationsverfahren radikal prostatektomiert wurden. Beide Kohorten weisen signifikante Unterschiede in der Verteilung ihrer präoperativen klinischen Parameter auf (Alter, klinische Tumorstadien, PSA-Werte, *Gleason-Score* der Stanzbiopsie), mit insgesamt aggressiveren Ausgangstumoren in der RRP-Kohorte.

Durch Fokussierung auf die pathologischen Tumorparameter postoperativ, die für alle Patienten durch die Pathologie der Charité einheitlich erhoben wurden, konnte gezeigt werden, dass sich beide Kohorten RRP und LRP dieser Arbeit in wesentlichen pathologischen Parametern wie *Gleason-Score*, Resektionsstatus und dem Resektionsgewicht nicht signifikant unterscheiden.

Der einzige, weiterhin bestehende signifikante Unterschied zwischen den Kohorten in der Verteilung der pathologischen Tumorstadien (Tabelle 18) wurde durch die Subgruppenanalyse der pathologischen Tumorstadien (Kapitel 3.2.7 *Rezidivfreies Überleben – pathologisches Stadium*) mittels *Kaplan-Meier*-Analyse separat für die prognostisch gleichwertigen Stadien beider Kohorten miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich zwischen den beiden Kohorten RRP und LRP dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied im Auftreten eines biochemischen Tumorrezidivs (siehe Kapitel 4.1 *Vergleichbarkeit der Kohorten*). Somit ist eine Vergleichbarkeit beider Kohorten RRP und LRP gegeben.

Diese Schlussfolgerung wird bei der Betrachtung der weiteren *Kaplan-Meier*-Analysen mit dem Zielparame-ter biochemisches Tumorrezidiv bestätigt. Zwischen beiden

Kohorten LRP und RRP zeigen sich statistisch gleichwertige Ergebnisse. Nur für vier Subgruppenanalysen (BMI-Wert  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , *D'Amico high-risk*, Gleason-Grad = 7 und nervenschonende Operationsweise) konnten signifikante Unterschiede mit Vorteilen für die LRP identifiziert werden. Diese Ergebnisse sind aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs von geringer statistischer *Power* oder weisen nach der multivariaten Cox-Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf (Kapitel 4.6).

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse betrachtet die gesamte Studienpopulation und differenziert nicht in die beiden Kohorten LRP und RRP. Sie zeigt, dass der Prädiktor Operationsverfahren als Vorhersagewert für ein biochemisches Tumorrezidiv keinen signifikanten Einfluss auf die hier untersuchte Studienpopulation hat.

Ferner zeigt die multivariate Cox-Regressionsanalyse bei den präoperativen Parametern Alter und PSA-Wert, für die signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten bestehen, dass diese beiden Parameter keinen relevanten Prädiktor für das Eintreten eines biochemischen Tumorrezidivs darstellen.

Damit bleiben aus statistischer Betrachtung beide Operationsverfahren RRP und LRP vergleichbar gut geeignet bezüglich des onkologischen *Outcome*.

Unberücksichtigt bleibt hier das bei der LRP höhere Komplikationsrisiko, welches neben anderen Überlegungen zur Einstellung der rein laparoskopischen Operationsweise im März 2010 mit Fokussierung auf RRP und RALP an der Charité geführt hat.

#### 4.9 Abschließende Betrachtung

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch die Analyse eines großen Patientenkollektivs einer einzelnen Universitätsklinik aus (*Single Center Study*), die zusätzlich ein umfangreiches *Follow Up* bietet. Gleichwohl ist das Studiendesign retrospektiv gewählt. Eine Randomisierung der Patienten auf verschiedene Operationsverfahren würde eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse liefern und den Selektionsbias durch den Patienten eliminieren. Dies ist jedoch in der Regel nicht möglich, da Patienten aktiv an der Entscheidungsfindung der für sie verfügbaren Behandlungsoptionen teilnehmen wollen und sich bewusst für eine Therapiemethode entscheiden.

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt onkologische Parameter und identifiziert hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Operationsverfahren RRP und LRP. Eine weiterführende Betrachtung unter

Berücksichtigung funktioneller Parameter postoperativ, sowie Einbezug der Lebensqualität der Patienten, oder die Anwendung anderer statistischer Verfahren wie zum Beispiel das *Propensity Score Matching*, könnten in einer separaten Untersuchung weiteren Aufschluss über Vorteile eines Operationsverfahren liefern.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J and Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol*, 2012. 13(8): p. 790-801.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E and Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z and Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(1): p. 9-29.
4. United-Nations-Population-Division. World population prospects: The 2012 revision. [cited 2015 07.01.]; Available from: <http://esa.un.org/wpp/index.htm>.
5. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D D and Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2014.
6. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, Vecchia CL, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid HP, Schmitz-Dräger BJ, Schröder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ and Wolk A. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. e484-e492.
7. Pienta KJ, Demers R, Hoff M, Kau TY, Montie JE and Severson RK. Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. *Urology*, 1995. 45(1): p. 93-101; discussion 101-2.
8. Fournier G, Valeri A, Mangin P and Cussenot O. [Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology]. *Ann Urol (Paris)*, 2004. 38(5): p. 187-206.
9. Schwartz GG and Hanchette CL. UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control*, 2006. 17(8): p. 1091-101.
10. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalanin A, Luttmann S and Stegmaier C. *Cancer in Germany 2009/2010*, R.K. Institute, Editor. 2014: Berlin. p. 88-91.
11. Baade PD, Coory MD and Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control*, 2004. 15(3): p. 237-41.
12. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR and Dalkin BL. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151(5): p. 1283-90.
13. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*, 2012. 30(2): p. 195-200.
14. Finne P, Fallah M, Hakama M, Ciatto S, Hugosson J, de Koning H, Moss S, Nelen V and Auvinen A. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer*, 2010. 46(17): p. 3102-8.
15. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*, 2003. 62(6 Suppl 1): p. 3-12.

16. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE and Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*, 1993. 150(2 Pt 1): p. 379-85.
17. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH and Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 1977. 20(5): p. 680-8.
18. Hølund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol*, 1980. 14(1): p. 29-35.
19. Mostofi FK, Davis CJ and Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1992. 70(1 Suppl): p. 235-53.
20. LOWSLEY OS. Surgery of the prostate gland. *Rocky Mt Med J*, 1952. 49(7): p. 590-3.
21. Schmelz HU, Sparwasser C and Weidner W. *Facharztwissen Urologie*. 2014: Springer. 222-262.
22. Hautmann RE. *Urologie*. Vol. 4th. 2010: Springer. p. 238-249.
23. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*, 1988. 12(8): p. 619-33.
24. Zilles K and Tillman B. *Anatomie*. Vol. 1st. 2010: Springer. p. 537-539.
25. Lee CH, Akin-Olugbade O and Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011. 40(3): p. 565-75, viii-ix.
26. Bostwick DG. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur Urol*, 1996. 30(2): p. 145-52.
27. Bostwick DG and Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*, 2004. 17(3): p. 360-79.
28. Netto GJ and Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(9): p. 1184-8.
29. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N and Urology EAO. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65(2): p. 467-79.
30. MORGANTI G, GIANFERRARI L, CRESSERI A, ARRIGONI G and LOVATI G. [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate]. *Acta Genet Stat Med*, 1956. 6(2): p. 304-5.
31. Bratt O. Hereditary prostate cancer. *BJU Int*, 2000. 85(5): p. 588-98.
32. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B and Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 1990. 17(4): p. 337-47.
33. Zappa M, Ciatto S, Bonardi R and Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol*, 1998. 9(12): p. 1297-300.
34. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM and West DW. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*, 1995. 87(9): p. 652-61.
35. Kobayashi N, Barnard RJ, Said J, Hong-Gonzalez J, Corman DM, Ku M, Doan NB, Gui D, Elashoff D, Cohen P and Aronson WJ. Effect of low-fat diet on development of prostate cancer and Akt phosphorylation in the Hi-Myc transgenic mouse model. *Cancer Res*, 2008. 68(8): p. 3066-73.

36. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE and Kolonel LN. Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer*, 2007. 121(6): p. 1339-45.
37. Bidoli E, Talamini R, Bosetti C, Negri E, Maruzzi D, Montella M, Franceschi S and La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Ann Oncol*, 2005. 16(1): p. 152-7.
38. Strom SS, Yamamura Y, Forman MR, Pettaway CA, Barrera SL and DiGiovanni J. Saturated fat intake predicts biochemical failure after prostatectomy. *Int J Cancer*, 2008. 122(11): p. 2581-5.
39. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC and Giovannucci E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003. 12(1): p. 64-7.
40. Aronson WJ, Kobayashi N, Barnard RJ, Henning S, Huang M, Jardack PM, Liu B, Gray A, Wan J, Konijeti R, Freedland SJ, Castor B, Heber D, Elashoff D, Said J, Cohen P and Galet C. Phase II prospective randomized trial of a low-fat diet with fish oil supplementation in men undergoing radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011. 4(12): p. 2062-71.
41. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(5): p. 391-8.
42. Masko EM, Allott EH and Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *Eur Urol*, 2013. 63(5): p. 810-20.
43. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW and Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(21): p. 1578-86.
44. van Die MD, Bone KM, Williams SG and Pirotta MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2014. 113(5b): p. E119-30.
45. Hwang YW, Kim SY, Jee SH, Kim YN and Nam CM. Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer*, 2009. 61(5): p. 598-606.
46. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL and Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2011. 306(14): p. 1549-56.
47. Ma RW and Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet*, 2009. 22(3): p. 187-99; quiz 200-2.
48. Møller H, Roswall N, Van Hemelrijck M, Larsen SB, Cuzick J, Holmberg L, Overvad K and Tjønneland A. Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: A prospective cohort study in Denmark. *Int J Cancer*, 2014.
49. Buschemeyer WC and Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol*, 2007. 52(2): p. 331-43.
50. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C and Bagnardi V. Alcohol consumption and prostate

- cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev*, 2012. 21(4): p. 350-9.
51. McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk KA, Tosevski C and Friedenreich CM. Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2013. 24(3): p. 451-61.
  52. Islami F, Moreira DM, Boffetta P and Freedland SJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *Eur Urol*, 2014.
  53. Bundesausschuss G. Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen. *Bundesanzeiger* 2011; Nr. 34: S. 864, 2011: p. 51.
  54. Koch K, Thomas S and Windeler J. ["IGeL" or not: cancer screening always needs comprehensive information]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. 57(3): p. 334-42.
  55. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N and Urology EAo. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*, 2014. 65(1): p. 124-37.
  56. Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie-e.-V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0 AWMF. 2014 [cited 2014 26.11.].
  57. Hoogendam A, Buntinx F and de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*, 1999. 16(6): p. 621-6.
  58. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ and McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology*, 1989. 170(3 Pt 1): p. 609-15.
  59. Berges R and Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. *World J Urol*, 2011. 29(2): p. 171-8.
  60. McGreevy K, Rodgers K, Lipsitz S, Bissada N and Hoel D. Impact of race and baseline PSA on longitudinal PSA. *Int J Cancer*, 2006. 118(7): p. 1773-6.
  61. Pan CC, Lee JS, Chan JL, Sandler HM, Underwood W and McLaughlin PW. The association between presentation PSA and race in two sequential time periods in prostate cancer patients seen at a university hospital and its community affiliates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 57(5): p. 1292-6.
  62. Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA and Zweiback E. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology*, 1995. 46(1): p. 54-7.
  63. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M and Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 1: p. CD004720.
  64. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, Kwiatkowski M, Recker F and Roobol MJ. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*, 2012. 62(5): p. 745-52.
  65. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de

- Koning HJ, Moss SM, Auvinen A and Investigators ftE. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 2014.
66. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK and Prorok PC. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(2): p. 125-32.
  67. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O and Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *Bmj*, 2011. 342: p. d1539.
  68. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B and Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2010. 341: p. c4543.
  69. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J and Hugosson J. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer*, 2011. 47(4): p. 545-53.
  70. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG and Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279(19): p. 1542-7.
  71. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL and Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992. 267(16): p. 2215-20.
  72. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Cappelli G, Castagnoli A, D'Agata A, Zappa M and Gervasi G. Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting. *Int J Biol Markers*, 2001. 16(3): p. 179-82.
  73. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK and Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 1989. 142(1): p. 71-4; discussion 74-5.
  74. Elabbady AA and Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol*, 2006. 49(1): p. 49-53; discussion 53.
  75. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, Wheeler TM, Schlossberg S, Penson DF and Taneja SS. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol*, 2013. 189(6): p. 2039-46.
  76. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM and Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175(5): p. 1605-12.
  77. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V and Lotan Y. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 2013. 64(6): p. 876-92.

78. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE and Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol*, 2008. 54(6): p. 1270-86.
79. Abuzallouf S, Dayes I and Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171(6 Pt 1): p. 2122-7.
80. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL and Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2008. 63(4): p. 387-95.
81. Krause BJ, Souvatzoglou M and Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivates. *Urol Oncol*, 2013. 31(4): p. 427-35.
82. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R and Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*, 2002. 168(2): p. 514-8; discussion 518.
83. Engelbrecht MR, Jager GJ and Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2001. 40(3): p. 300-7.
84. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Witjes JA and Barentsz JO. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol*, 2007. 17(4): p. 1055-65.
85. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F and Trotti A. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. 2010. 7th.
86. Gospodarowicz M and Wittekind C. UICC: What are the changes between the 6th and 7th editions? 2010. 7th: p. 41-42.
87. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A and Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*, 2012. 60(1): p. 87-117.
88. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*, 1992. 23(3): p. 273-9.
89. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL and Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(9): p. 1228-42.
90. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI and Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 2001. 58(6): p. 843-8.
91. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, Epstein JI, Walsh PC, Trock BJ and Partin AW. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*, 2013. 111(1): p. 22-9.
92. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ and Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998. 280(11): p. 969-74.
93. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J and Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic

- review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2009. 55(5): p. 1037-63.
94. Hugosson J, Stranne J and Carlsson SV. Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. *Acta Oncol*, 2011. 50 Suppl 1: p. 92-7.
  95. Walsh PC and Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 1982. 128(3): p. 492-7.
  96. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ and Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*, 2003. 79(936): p. 575-80.
  97. Frazier HA, Robertson JE and Paulson DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol*, 1992. 147(3 Pt 2): p. 888-90.
  98. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U and Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol*, 2006. 49(1): p. 113-9.
  99. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV and Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 1997. 50(6): p. 854-7.
  100. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F and Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol*, 1999. 36(1): p. 14-20.
  101. Magheli A, Busch J, Leva N, Schrader M, Deger S, Miller K and Lein M. Comparison of surgical technique (open vs. laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy. *BMC Urol*, 2014. 14: p. 18.
  102. Gralla O, Haas F, Knoll N, Hadzidiakos D, Tullmann M, Romer A, Deger S, Ebeling V, Lein M, Wille A, Rehberg B, Loening SA and Roigas J. Fast-track surgery in laparoscopic radical prostatectomy: basic principles. *World J Urol*, 2007. 25(2): p. 185-91.
  103. Omar AM and Townell N. Laparoscopic radical prostatectomy a review of the literature and comparison with open techniques. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004. 7(4): p. 295-301.
  104. Tocher R, Swindle P, Woo H, Miller J and Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol*, 2006. 175(6): p. 2011-7.
  105. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E and Di Stasi SM. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review. *Urol Int*, 2014.
  106. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, Jeong W, Shariat SF, Hansen J, Schmitges J, Jeldres C, Rogers CG, Peabody JO, Montorsi F, Menon M and Karakiewicz PI. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol*, 2012. 61(4): p. 679-85.
  107. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E and Patel HR. Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int*, 2005. 96(1): p. 39-42.
  108. Tewari A, Srivasatava A, Menon M and Team MotV. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int*, 2003. 92(3): p. 205-10.

109. Charlson ME, Pompei P, Ales KL and MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.
110. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 205-13.
111. Pitzalis S, Dissertation in Vorbereitung. 2015.
112. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 2013: Springer.
113. Ziegler A, Lange S and Bender R. [Survival analysis: log rank test]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. 132 Suppl 1: p. e39-41.
114. Salomon L, Levrel O, de la Taille A, Anastasiadis AG, Saint F, Zaki S, Vordos D, Cicco A, Olsson LE, Hoznek A, Chopin D and Abbou CC. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol*, 2002. 42(2): p. 104-10; discussion 110-1.
115. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D and Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology*, 2003. 62(2): p. 292-7.
116. Chun FKH, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Karakiewicz PI and Huland H. Anatomic radical retropubic prostatectomy - Long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World Journal of Urology*, 2006. 24(3): p. 273-280.
117. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, Riva M, Centemero A, Zanoni M, Rigatti L and Rigatti P. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol*, 2006. 50(1): p. 98-104.
118. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero Otero J, Serio A, Stasi J, Sanchez-Salas R, Vickers A, Reuter VE, Scardino PT and Guillonneau B. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol*, 2008. 179(5): p. 1811-7; discussion 1817.
119. Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, Xylinas E, Gillion N, de la Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Abbou CC and Salomon L. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. *Eur Urol*, 2010. 57(2): p. 267-72.
120. Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM, Guzzo TJ, Netto G, Humphreys EB, Han M, Partin AW and Pavlovich CP. 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(12): p. 1956-62.
121. Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, Vordos D, Hoznek A, Abbou C-C and Salomon L. Comparisons of the Perioperative, Functional, and Oncologic Outcomes After Robot-Assisted Versus Pure Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy. *European Urology*, 2014. 65(3): p. 610-619.
122. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P and Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol*, 2000. 38(1): p. 74-8.
123. Mettlin CJ and Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer*, 1998. 82(2): p. 249-51.
124. Wirth GJ, Psutka SP, Chapin BF, Wu S, Wu CL and Dahl DM. Midterm oncological outcomes of laparoscopic vs open radical prostatectomy (RP). *BJU Int*, 2013. 112(2): p. 190-7.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franz-Martin Wundrack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Onkologischer Vergleich der offenen und laparoskopisch radikalen Prostatektomie an zwei Kohorten der Charité 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](http://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

## 7 Curriculum Vitae

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



## Danksagung

Ich danke meinem Betreuer und Doktorvater, Herrn PD. Dr. Jonas Felix Busch für die Überlassung der Themenstellung dieser Dissertation und die fördernde Unterstützung bei der Erarbeitung meiner Promotion.

Herrn Marcus Loos, Autor der *Microsoft Access* Datenbank des interdisziplinären Prostatakrebszentrums der Charité, danke ich für die konstruktive Hilfestellung bei der Nutzung dieser Datenbank.

Meinem Kollegen und gutem Freund Christian Hartmann danke ich für die Anfertigung der anatomischen Abbildung der Prostata.