

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

DISSERTATION

Erkenntnisse aus der Datenanalyse eines multizentrischen klinischen
Registers zum Prostatakarzinom in Deutschland

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Margit Christina Pohle, MSc.
aus Heilbronn a.N.

Datum der Promotion:18.09.2020..... [bleibt frei]

INHALTVERZEICHNIS

Zusammenfassung	1
Abstract (deutsch)	1
Abstract (englisch).....	2
Einführung.....	4
Patienten und Methoden	7
Ergebnisse	10
Diskussion	15
Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung	23
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	24
Ausgewählte Publikationen 1-3	27
Lebenslauf	54
Publikationsliste.....	56
Danksagung	57

Zusammenfassung

ABSTRACT (DEUTSCH)

Die Prostatakarzinom-Datenbank Onkonet (<http://www.prostata-ca.net>) ist ein multizentrisches klinisches Krebsregister, das im Januar 2005 unter der Leitung und Koordination des Berliner Tumorzentrums e.V. entwickelt wurde. Mithilfe der in Onkonet erhobenen Daten sollte die Behandlung des Prostatakrebses in Deutschland, insbesondere in Bezug auf die operative Therapie mittels Radikaler Prostatektomie (RP) und deren Nachsorge, abgebildet werden. Das Ziel war, potenzielle Entwicklungsbereiche zu identifizieren und den Dialog zwischen den unterschiedlichen Behandlergruppen - niedergelassenen und klinisch tätigen UrologInnen - zu unterstützen. Insbesondere der postoperative Verlauf der Patienten sollte hierbei über den behandelnden Urologen zentral erfasst und damit der gesamte Krankheitsverlauf der Patienten abbildbar gemacht werden. Bis heute wurden die Daten von mehr als 20.000 Prostatakarzinom-Patienten, die in 27 deutschen urologischen Institutionen operiert wurden, in Onkonet dokumentiert. Eine solche zentralisierte Dokumentation könnte vor allem bei fortgeschrittenen Karzinomen retrospektiv einen Vergleich der unterschiedlichen Therapieansätze oder -sequenzen möglich machen. Gerade beim Prostatakarzinom existiert in den unterschiedlichen Erkrankungsstadien eine Vielzahl von fraglich gleichwertigen Therapiemöglichkeiten, so dass eine umfassende multizentrische Datenbank von sehr hohem klinischem Wert für die Therapie-Optimierung wäre. Ebenso wäre es möglich, unterschiedliche Operationsverfahren direkt miteinander zu vergleichen, um so einen operativen Standard zu definieren. Unseres Wissens nach existiert in der Bundesrepublik Deutschland aktuell keine andere so umfassende, Sektor-übergreifende Plattform.

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse aus drei retrospektiven Studien zu Onkonet zusammen. In diesen drei Studien wurden die Veränderungen der RP über die Jahre 2005 bis 2014 (Studie 1) und eine mögliche Korrelation zwischen dem RP-Volumen der teilnehmenden Institutionen und qualitätsbezogenen RP-Ergebnissen im Zeitraum 2010-

2016 untersucht (Studie 2). Weiterhin wurde die Vollständigkeit der dokumentierten Datensätze analysiert und es wurde schließlich versucht, ein Zwischen-Fazit zur Zielerreichung des Projektes zu formulieren (Studie 3).

Die Analysen zu den Veränderungen der RP-Techniken über die Zeit bestätigten den Trend zu mehr minimal-invasiven OPs und zeigten, dass immer weniger Niedrigrisiko-Patienten, dafür mehr Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko in den teilnehmenden Kliniken operiert wurden. In den Untersuchungen zu einem potentiellen Zusammenhang zwischen Klinik-Volumen und qualitätsbezogenen RP-Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass RP-erfahrene Kliniken bessere Ergebnisse hinsichtlich positiver Schnittränder und intraoperativem Blutverlust vorwies als Kliniken mit geringeren RP-Volumen. Die Ergebnisse zeigten auch, dass Hochrisiko-Tumoren nicht vermehrt in RP-erfahrenen Institutionen operiert wurden, was darauf hinweist, dass die Zuweisung von Patienten in Kliniken nicht anhand des Tumorrisikos beziehungsweise Tumorstadiums erfolgte.

Die dritte Studie untersuchte die Vollständigkeit aller dokumentierten Daten und identifizierte Schwachstellen, die vor allem mit technischen und personellen, jedoch letztlich auch monetären Problemen erklärbar sind.

ABSTRACT (English)

The prostate cancer database Onkonet (<http://www.prostata-ca.net>) is a multicentric registry which has been developed in 2005 under the lead and coordination of the Berliner Tumorzentrum e.V. The goal of Onkonet-data was to picture the clinical treatment landscape of prostate cancer in Germany, mainly with regards to Radical Prostatectomy (RP) and its follow-up and to identify areas for development but also to support the collaboration amongst urologists. Especially the postoperative course of patients was planned to be documented by the treating urologist allowing to picture the whole course of the disease.

Until today, data of 20,000 prostate cancer patients who underwent surgery in 27 German urologic institutions has been documented in Onkonet. Such a centralized documentation could allow a comparison of treatment options – or sequences especially for progressing

tumors, which would be particularly relevant for prostate cancer due to the variety of existing therapy options. This could allow to optimize surgical treatment and its outcomes where currently no other cross-sectoral platform is available.

This assignment summarizes the results of three retrospective studies about Onkonet. In these studies, the changes of RP for the years 2005 until 2014 have been investigated (study 1) as well as a potential correlation between the yearly RP-volume of the participating hospitals and the quality-related outcomes of surgery for the years 2010-2016 (study 2). Finally, the completeness of the Onkonet data has been analyzed to discuss whether the pre-defined goals of Onkonet have been met (study 3).

The analyses about the changes of surgical techniques over time confirmed the trend to more minimally-invasive approaches and showed that less low-risk patients but more patients with intermediate- or high-risk underwent surgery in the participating institutions. The investigations on a possible correlation between hospital volume and RP outcomes showed that RP-experienced hospitals have better results regarding surgical margin status and intraoperative blood loss compared to hospitals with a lower yearly RP volume. The results also showed that high-risk tumors were not allocated more often to high-volume hospitals which implies that there are different reasons that drive the decision for patients to choose one over another clinic.

The third study analyzed the completeness of all documented data in Onkonet and identified areas of improvement that can be mainly explained by technical and personnel reasons, but also with funding problems of such projects.

EINFÜHRUNG

Das Prostatakarzinom ist in Europa mittlerweile die häufigste Krebserkrankung des Mannes (1). Weltweit werden jährlich über 1 Million Neuerkrankungen und 300.000 Todesfälle aufgrund eines Prostatakarzinoms verzeichnet (2). Die Inzidenz von Prostatakrebs ist über die vergangenen beiden Jahrzehnte signifikant angestiegen, was zum einen an der Zunahme der PSA-gestützten Früherkennung, zum anderen aber an der allgemein erhöhten Lebenserwartung liegt. Mit dem Anstieg der Inzidenz dieser Erkrankung ist die Mortalität im gleichen Zeitraum signifikant gesunken, was vor allem mit den genannten Früherkennungsuntersuchungen, aber auch mit den verbesserten verfügbaren Therapieoptionen begründet werden kann (1).

Therapieentscheidungen sollten vor allem auf Basis von aktuellen, evidenzbasierten Studien, aber genauso aufgrund der Patientenpräferenz sowie der individuellen Gesamtsituation des Patienten getroffen werden. Die größte Herausforderung beim Prostatakarzinom ist es dabei, die beste Therapie für jeden individuellen Patienten zu finden und insbesondere Übertherapien zu vermeiden (3).

Seit 2005 gab es wesentliche Veränderungen beim Management des Prostatakarzinoms wie beispielsweise die Revision des Gleason Grading Systems, die Implementierung der Aktiven Überwachung (Active Surveillance, AS) als eine Therapieoption für Niedrigrisiko-Tumore sowie nicht-standardisierte fokale Therapiealternativen wie beispielsweise den Hochintensiven fokussierten Ultraschall, die Kryotherapie oder Laser-basierte Ablationstechniken (4). Die radikale Prostatektomie (RP) ist neben der perkutanen Strahlentherapie seit langem eine Standardmethode zur Behandlung des lokalisiert und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und verspricht gute onkologische Ergebnisse. Ihr Ziel ist die vollständige Entfernung des Tumors, nach Möglichkeit unter Erhaltung von Potenz und Kontinenz.

Die RP kann offen (ORP), laparoskopisch (LRP) oder Roboter-assistiert (RARP) erfolgen. Bei den minimal invasiven Verfahren (LRP und RARP) besteht zudem die Möglichkeit, diese transperitoneal oder retroperitoneal durchzuführen. In den vergangenen Jahren haben vor allem die neueren RP-Techniken, insbesondere die RARP, zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie unter anderem dazu beitragen sollen, nicht nur die onkologischen,

sondern auch die funktionellen Ergebnisse einer solchen Operation signifikant zu verbessern um somit die Belastung durch den Eingriff zu reduzieren (5). Es gibt nur wenige aktuelle Langzeitstudien, welche die verschiedenen OP-Techniken miteinander vergleichen. Ein Cochrane Review über zwei randomisierte Vergleichsstudien zur LRP bzw. RARP versus der ORP aus dem Jahre 2017 zeigte jedoch, dass es zwischen beiden Techniken zwar keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der onkologischen und funktionellen Ergebnisse gab, dafür waren die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Bluttransfusionsraten der LRP und RARP gegenüber der ORP signifikant besser (6).

Bei der Erfassung von Krebs(neu)erkrankungen und deren Diagnostik, Therapie und Verlauf spielt eine detaillierte und qualitativ hochwertige Dokumentation eine immer größer werdende Rolle. Die Auswertung der Daten aus solchen klinischen Registern kann wichtige Informationen zur Behandlungsqualität einzelner Tumorentitäten liefern, aus denen sich dann entsprechende Maßnahmen zur Optimierung der Therapie ableiten lassen. Dieser Ansatz ist gerade vor dem Hintergrund der gesundheitspolitischen Bestrebungen um eine qualitätsorientierte Versorgungsstrategie hoch aktuell und relevant (7). Seitdem das Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz (§ 65c) im April 2013 rechtsverbindlich und mittlerweile auch auf Länderebene umgesetzt wurde, ist die Dokumentation von Tumorfällen nicht nur eine sinnvolle freiwillige Aufgabe der einzelnen Institutionen, sondern eine gesetzliche Verpflichtung geworden. Viele bereits seit langer Zeit bestehende klinische Register werden seitdem kontinuierlich ausgebaut und optimiert (8) (9).

Bei der Onkonet-Datenbank handelt es sich um ein solches klinisches Register zur Dokumentation der operativen Therapie des Prostatakarzinoms. An dem 2005 durch das Berliner Tumorzentrum e.V. gegründeten Projekt beteiligten sich insgesamt 27 urologische Institutionen in Deutschland (10). Die in Deutschland einzigartige Ausführlichkeit der Plattform, mit der insgesamt über 200 prä-, peri-, intra- und postoperative Parameter dokumentiert werden können, ermöglicht eine vollständige Darstellung des Krankheitsverlaufs eines Prostatakarzinom-Patienten. Die teilnehmenden Institutionen haben dabei durch ein in der Datenbank integriertes Vergleichs-Tool die Option, die Daten ihrer Institution mit den Daten anderer Institutionen zu vergleichen, was zur Optimierung verschiedener Teilbereiche der Therapie führen soll. Vergleichbar ausführliche

Datenerhebungen zum Prostatakarzinom erfolgen bisher national nur über das Münchener Tumorregister und durch die Datenbank der Martini-Klinik, international ist die US Datenbank surveillance, epidemiology and end results (SEER) führend (11). Die meisten Analysen zur operativen Therapie des Prostatakarzinoms sind zwar prospektiv erhoben, beruhen jedoch auf monozentrischen beziehungsweise regionalen Beobachtungen und lassen daher nur sehr begrenzt Rückschlüsse auf die Gesamtversorgung der operativen Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland zu (10).

Die Onkonet-Datenbank sollte die Qualität der RP in Deutschland flächendeckend abbilden und miteinander vergleichbar machen. Hierbei war es das Hauptziel, möglichst viele Daten beziehungsweise Parameter zu erheben. Auf eine vorformulierte, konkrete Fragestellung wurde hierbei bewusst verzichtet, um möglichst offen zu sein für aktuelle und zukünftige Projekte.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Auswertung der Datenbank Onkonet seit Beginn des Projektes in 2005 bis heute. Hierbei werden die Ergebnisse von drei retrospektiven Studien, die sich mit den Onkonet-Daten beschäftigt haben, zusammengefasst. Im Zentrum der Datenanalyse standen die Frage nach den Veränderungen von OP-Techniken sowie Patienten- und Tumorcharakteristika über den Zeitraum 2005 bis 2014 (12) sowie die Frage einer möglichen Korrelation zwischen dem jährlichen RP-Volumen der am Onkonet-Projekt teilnehmenden Institutionen und qualitätsbezogenen Ergebnissen der RP (13). Weiterhin wurde das Gesamtprojekt hinsichtlich der Zielerreichung anhand einer Untersuchung der Gesamtdatenqualität- bzw. Vollständigkeit analysiert und diskutiert (10).

PATIENTEN UND METHODEN

Im Folgenden werden die Details zu den Methoden der drei retrospektiven Studien separat dargestellt. Für die drei Analysen wurden je nach Fragestellung verschiedene Subgruppen aus dem Gesamtdatensatz (N=21.474) aller in Onkonet bis Mai 2018 dokumentierten Prostatakarzinompatienten untersucht.

Die erste Studie sollte klären, inwieweit sich Patienten- beziehungsweise Tumorcharakteristika und RP-Techniken über den größten Teil des Projektzeitrahmens verändert haben. Eingeschlossen wurden alle in der Datenbank erfassten Patienten vom Beginn des Projektes 2005 bis zum Zeitpunkt der Analyse 2014. Grundvoraussetzung für die Analyse war die vollständige Dokumentation eines definierten Basis-Datensatzes bestehend aus dem Geburtsdatum der Patienten sowie dem OP-Datum, dem Aufnahme- und dem Entlassungsdatum. Insgesamt konnten somit 11.675 Patienten, die radikal prostatektomiert wurden, ausgewertet werden. Von den 11.675 ausgewerteten Patienten lagen bei 11.200 Patienten Informationen zum T-Stadium- und bei 11.188 Patienten Informationen zum Gleason-Score der Stanzbiopsie vor, bei 11.560 Patienten lag die Information zum pathologischen T-Stadium, bei 11.359 die Information zum pathologischen N-, und bei 10.679 Patienten die Informationen zum pathologischen M-Stadium vor. Der R1-Status (positive Schnittränder) war bei 11.530 Patienten, der Gleason-Score am Präparat bei 11.510 bekannt. Bei 11.522 dieser Patienten lagen die Informationen zur OP-Technik und bei 11.531 Patienten die Informationen zum initialen PSA-Wert vor. Somit lag die Vollständigkeit der analysierten Parameter in der ausgewerteten Gesamtkohorte bei 91-99%. Die Gesamtkohorte von 11.675 Patienten wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, die anschließend miteinander verglichen wurden: Kohorte I beinhaltete die Daten aller Patienten, die zwischen 2005 und 2009 operiert wurden mit n= 6.600 Patienten. Kohorte II beinhaltete alle Patienten, welche zwischen 2006 und 2014 operierten wurden mit, n= 5.075 Patienten.

In der zweiten Studie wurde die Frequenz der radikalen Prostatektomien in den einzelnen Zentren untersucht. Es sollte dabei festgestellt werden, ob die verschiedenen Tumorcharakteristika und qualitätsbezogenen OP-Ergebnisse in Zusammenhang stehen mit

der Anzahl an durchgeführten radikalen Prostatektomien. Es wurden hierbei alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen vollständige Informationen zur behandelnden Klinik, das Geburts- sowie das Aufnahme- und Entlassungsdatum dokumentiert wurden. Insgesamt konnten so 6.447 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Dabei lagen bei 6.377 Patienten Informationen zum T-Stadium und bei 6.309 Patienten Informationen zum Gleason-Score der Stanzbiopsie vor. Bei 6.277 Patienten lagen Informationen zum pathologischen T-Stadium und bei 6.236 Patienten Informationen zum R1-Status vor. Der Gleason-Score am Operations-Präparat war bei 6.251 Patienten bekannt. Bei 6.055 Patienten lagen die Informationen zur OP-Technik und bei 6.373 Patienten die Informationen zum initialen PSA-Wert vor. Somit lag die Vollständigkeit der analysierten Parameter in der ausgewerteten Gesamtkohorte bei 94-99%. Die Gesamtkohorte wurde nach dem jährlichen RP-Volumen der Kliniken in vier Gruppen aufgeteilt: Die Gruppe mit einer sehr niedrigen jährlichen RP-Rate von ≤ 20 RPs/Jahr, die Gruppe mit einer niedrigen jährlichen RP-Rate von 21–49 RPs/Jahr, die Gruppe mit einer mittleren RP-Rate von 50–99 RPs/Jahr und die Gruppe mit einer hohen Rate von ≥ 100 RPs/Jahr. Um sicherzustellen, dass es sich bei der Einteilung der Zentren nach jährlicher RP-Rate um die wirkliche Anzahl an Eingriffen handelt, wurden die jährlichen RP-Raten der Zentren mit Hilfe der auf der Webseite der Weißen Liste veröffentlichten offiziellen Operations-Zahlen ermittelt (14).

Mit der dritten Studie wurde die Vollständigkeit und Qualität aller 21.474 seit Projektbeginn bis Mitte 2018 dokumentierten Patienten hinsichtlich der wichtigsten Patienten- und Tumorcharakteristika, Informationen zum Krankenhausaufenthalt, pathologischen Parameter sowie Nachsorgeparameter analysiert. Als Referenzwert (100%) für die Vollständigkeit der Dokumentation der verschiedenen Parameter wurde jeweils die Gesamtzahl aller dokumentierter Patienten, 21.474, verwendet. Neben der Vollständigkeit wurde ebenfalls die Qualität der Dokumentation bewertet. Es erfolgte eine Plausibilitätskontrolle der eingegebenen Werte. Nicht plausible Werte wurden dokumentiert und in Relation zur Gesamt-Patientenzahl gesetzt. Zusätzlich zur statistischen Auswertung wurde die Datenmaske beziehungsweise die Oberfläche zur Dateneingabe analysiert und mit aktuellen Datenbanken verglichen. Eine Übersicht zu den drei Studien und ihren Inhalten kann aus Tabelle 1 entnommen werden.

	Studie 1: Adv Ther. 2017 Feb;34(2):576-585	Studie 2: Urol Int. 2018;101(3):256-262	Studie 3: Akt Urol. 2019; DOI: 10.1055/a-0919-3993 online ahead of print
Titel	Management of Organ-Confin ed Prostate Cancer: Comparison of Data from 2005 to 2014 in a Multicenter Setting	Influences of Surgical Volume on Perioperative and Oncological Outcomes Following Radical Prostatectomy	Die Onkonet-Datenbank: Bilanz einer Internet-basierten, Multi-zentrischen Dokumentations-Plattform zur Erfassung der Operativen Therapie des Prostatakarzinoms
Auswertungs-Zeitraum	2005 - 2014	2010-2016	alle jemals in Onkonet erfassten Patienten bis Mitte 2018
Auswahl-kriterien	Geburts-, OP-, Aufnahme-und Entlassungsdatum	Geburts-, OP-, Aufnahme-und Entlassungsdatum, Information zur Klinik	Vorhandensein eines Eintrages
Anzahl Patienten	11.675	6.447	21.474
Fragestellung	Veränderung von Patienten- und Tumor-Charakteristika sowie OP-Techniken über die Zeit (2005-2009 vs. 2010-2014)	Zusammenhang zwischen jährlichem RP-Volumen der Kliniken und Patienten- bzw. Tumorcharakteristika sowie qualitätsbezogenen Outcomes	Vollständigkeit der Datenbank insgesamt, aber vor allem hinsichtlich der für eine RP relevanten Parameter

Tabelle 1: Übersicht zu den Details der drei Publikationen

Alle in Onkonet dokumentierten Daten wurden im Zeitraum Januar 2005 – Juni 2018, teilweise auch retrospektiv, durch die 27 beteiligten Prostatakarzinomzentren freiwillig und unentgeltlich erhoben, es gab kein spezifisches Fachpersonal für die Dokumentation von Patientendaten in Onkonet. Die Analyse der Daten erfolgte jeweils mit Hilfe von Excel 2013. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von GraphPad Prism Version 5.0 deskriptiv durchgeführt.

ERGEBNISSE

In der Datenbank Onkonet wurden seit Beginn des Projektes im Januar 2005 bis Mitte 2018 insgesamt 21.474 Prostatakarzinompatienten, die sich in einem der teilnehmenden urologischen Institutionen einer RP unterzogen hatten, erfasst und angelegt (Gesamtdatensatz).

Die erste Studie untersuchte die Veränderungen von Patienten- und Tumorcharakteristika sowie OP-Techniken über den Zeitraum 2005 und 2014. Hierfür wurden die Daten von insgesamt 11.675 Patienten ausgewertet. Die 11.675 operierten Patienten wurden in zwei Kohorten unterteilt und miteinander verglichen: Kohorte I mit Patienten, die zwischen 2005 und 2008 operiert wurden, und Kohorte II mit Patienten, die zwischen 2009 und 2014 operiert wurden.

Der Vergleich der beiden Kohorten ergab einen signifikanten Unterschied beim mittleren Alter der operierten Patienten zum Zeitpunkt der Operation: Die zwischen 2005 und 2009 operierten Patienten waren zum Zeitpunkt der OP im Mittel 65,0 Jahre alt. Die zwischen 2010 und 2014 operierten Patienten hatten ein mittleres Alter 65,7 Jahren ($p < 0,0001$). Der mittlere initiale PSA-Wert der operierten Patienten veränderte sich zwischen 2005 und 2014 nicht signifikant.

Auch bezüglich der RP-Technik konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden: Die Rate an offenen RPs sank über den gesamten Zeitraum um 1,7% ($p = 0,0164$) und die Rate an minimal-invasiven Eingriffen stieg um 1,8% ($p = 0,0164$) an. Hierbei konnte bei den perineal durchgeführten Eingriffen eine Reduktion um 1,2%

verzeichnet werden. Die Rate an Roboter-assistierten RPs (RARP) stieg im gesamten Zeitraum um 4,6% ($p < 0,0001$) an. Die Rate an RPs, die transperitoneal laparoskopisch (LRPE) durchgeführt wurden, sank im gesamten Zeitraum von 12,9% auf 10,3% ($p < 0,0001$), wohingegen sich die Rate an endoskopisch extraperitoneal durchgeführten RPs (EERPE) über den gesamten Zeitraum nicht signifikant veränderte ($p = 0,6484$).

Die Dauer des operativen Eingriffs war in der 2010-2014 Kohorte 9 Minuten länger als in der 2005-2009 Kohorte (144 vs. 153 Min., $p < 0,0001$). Die Anzahl an nervschonenden OPs und pelvinen Lymphadenektomien stieg zwischen 2005 und 2014 um 4,5% (58,7% vs. 63,2%, $p < 0,0001$) und 4,7% (69,7% vs. 74,4%, $p < 0,0001$) an. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten stieg über den Untersuchungszeitraum von 6,9 auf 8,9 ($p < 0,0001$) an, während die Rate an positiven Lymphknoten unverändert blieb (4,0% vs. 3,1%, $p = 0,4628$). In Kohorte II (2009-2014) war die postoperative Katheter-Verweildauer sowie auch die Dauer des stationären Krankenhaus-Aufenthalts im Vergleich zu Kohorte I (2005-2008) jeweils um einen Tag verkürzt (9,9 Tage vs. 8,9 Tage, $p < 0,0001$ und 9,0 Tage vs. 8,0 Tage, $p < 0,0001$). Die Anzahl an RP-Präparaten, die einen Gleason-Score von < 6 und Gleason = 6 aufwiesen, sank im gesamten Zeitraum signifikant ab (4,1% vs. 1,0% für Gleason < 6 und 25,3% vs. 19,5% für Gleason 6, jeweils $p < 0,0001$). Der Anteil an Gleason 7a (3+4) Tumoren blieb über den gesamten Zeitraum konstant (41,3% vs. 42,3%, $p = 0,2875$), während der Anteil von Gleason 7b (4+3) (16,3% vs. 19,7%, $p < 0,0001$), Gleason 9 (6,1% vs. 10,2%, $p < 0,0001$) und Gleason 10 (0,2% vs. 0,6%, $p = 0,0020$) Tumoren signifikant anstieg.

Hinsichtlich der Rate an pT2a und pT3a Tumoren konnten keine Unterschiede zwischen den zwischen 2010 und 2014 und den zwischen 2005 und 2009 operierten Patienten nachgewiesen werden (10,7% vs. 10,3% für pT2a und 17,1% vs. 18,5% für pT3a, $p = 0,6226$ und $p = 0,0545$). Es wurden im gleichen Zeitraum aber weniger pT2b und pT2c Tumoren operiert (54,5% vs. 52,3%, $p = 0,0321$). Im Gegensatz dazu stieg der Anteil an pT3b Tumoren von 12,8% auf 15,8% an ($p < 0,0001$). Der Anteil an extrakapsulären pT4 Tumoren sank zwischen 2010-2014 im Vergleich zu 2005-2009 (1,9% vs. 0,9%, $p < 0,0001$). Im gesamten Zeitraum (2005-2014) konnte keine Veränderung der Rate an positiven Schnitträndern (R1) gezeigt werden (25,8 % vs. 25,6 %, $p = 0,5061$).

Die Ergebnisse zu dieser retrospektiven Studie wurden unter meiner Erstautorenschaft nach Peer-Review im internationalen Journal „Advances in Therapy“ des Springer-Verlags unter der DOI 10.1007/s12325-016-0469-4 im Januar 2017 veröffentlicht.

In der zweiten Studie wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem jährlichen RP-Volumen der teilnehmenden Institutionen und verschiedenen Patienten- und Tumorcharakteristika sowie qualitätsbezogenen Behandlungsergebnissen untersucht. Hierfür wurden die Daten von 6.447 zwischen 2010 und 2016 operierten Patienten ausgewertet. Die Zentren wurden nach ihrem jährlichen RP-Volumen in vier Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe mit einem sehr geringen jährlichen RP-Volumen (≤ 20 RPs/Jahr) beinhaltete die Daten von 421 Patienten, die in 7 urologischen Zentren operiert worden waren. Die zweite Gruppe mit einem geringen jährlichen RP-Volumen (21-49 RPs/Jahr) beinhaltete die Daten von 977 Patienten, die in 7 Zentren operiert worden waren. Die dritte Gruppe mit einem mittleren jährlichen RP-Volumen (50-99 RPs/Jahr) beinhaltete Daten von 466 Patienten, die in 2 Zentren operiert worden waren. Die vierte Gruppe mit hohem jährlichen RP-Volumen (> 100 RPs/Jahr) beinhaltete die Daten von 4.583 Patienten, die in 5 Zentren operiert worden waren. Das mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 66, 67 und 68 Jahren (sehr geringes-, geringes- und mittleres- sowie hohes RP-Volumen). Der mediane initiale PSA-Wert der vier Gruppen lag bei 7,8 ng/ml in der Gruppe mit sehr geringem RP Volumen, 8 ng/ml in der Gruppe mit geringem Volumen, 7,2 ng/ml in der Gruppe mit mittlere RP-Volumen und 7,9 ng/ml in der Gruppe mit hohem jährlichen RP-Volumen ($p=0,0043$). Die höchste Rate an organüberschreitenden pT3 und pT4 Tumoren wurde in Zentren mit geringem jährlichen RP-Volumen gefunden (41% vs. 27% in Zentren mit sehr geringem, und 38% in Zentren mit mittlerem bzw. hohem jährlichen RP-Volumen, $p<0,0001$). Die höchste Rate an organbegrenzten pT<3 Tumoren wurde in Institutionen mit sehr geringem RP-Volumen nachgewiesen (72,6% vs. 59,0%, 62,0% und 62,2%, $p<0,0001$). Die Rate an Hochrisiko-Tumoren (Gleason Score am RP Präparat >8) in der Gruppe mit geringem jährlichen RP-Volumen lag bei 22,2%. Die mit 16% höchste Rate an Gleason Score 9 Tumoren fand sich in Zentren mit geringem RP-Volumen. Tumore mit einem Gleason Score am RP Präparat <8 wurden häufiger in Zentren mit hohem jährlichen RP-Volumen operiert (81% versus 80,4% in Zentren mit mittlerem-, 77,8% in Zentren mit

geringem- und 78,9% in Zentren mit sehr geringem Volumen). In den Kliniken mit sehr geringem jährlichem RP-Volumen waren 30,5% aller RPs Gleason 6 Tumore, während die Rate an Gleason 6 Tumoren in den Kliniken mit niedrigem, mittlerem und hohem jährlichen RP-Volumen bei 16,1%, 15,4% und 17,3% lag.

Bezüglich der OP-Technik in den verschiedenen Kliniken wurden 4.873 der zwischen 2010 und 2016 dokumentierten RPs offen und 1.191 minimal-invasiv durchgeführt, wovon 244 robotisch-assistiert waren. Zentren mit hoher jährlicher RP-Rate hatten die höchste Rate an offenen (92%), aber auch die höchste Rate an Roboter-assistierten RPs (5,5%), in Summe aber die geringste Rate an minimal-invasiven Verfahren (8,0%). Die höchste Rate (65,1%) an minimal-invasiven RP Verfahren konnte in Kliniken mit mittlerem RP-Volumen nachgewiesen werden. Hier wurden 63,5% laparoskopisch transperitoneal durchgeführt. In Kliniken mit sehr geringem RP-Volumen war die endoskopisch extraperitoneale RP-Technik mit 59,3% die am häufigsten verwendete. Das offene, perineale Verfahren wurde mit 0,3%, 9,6%, 0% und 6,2% in den Kliniken mit sehr geringem, geringem, mittlerem und hohem RP-Volumen kaum durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Eintragungen wegen mangelhafter Qualität bei den meisten Nachsorgedaten musste die Analyse der qualitätsbezogenen Parameter auf positive Schnittränder, den Blutverlust (berechnet anhand des Hämoglobinabfalls vor versus nach der OP), die Rate an nervschonenden RPs sowie die mediane OP-Dauer begrenzt werden: Die höchste Rate an positiven Schnitträndern (20,6%) und der höchste operativ bedingte Hämoglobinabfall (3,8g/dl) wurde in Zentren mit geringem jährlichem RP-Volumen gefunden. Die Kliniken mit mittlerem RP-Volumen hatten die höchste Rate an nervschonenden RPs (82,2%) sowie die längste OP-Dauer (165 Min.).

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im September 2018 unter meiner Erstautorenschaft im internationalen Journal „Urologia Internationalis“ des Karger-Verlags unter der DOI 10.1159/000492119 veröffentlicht.

Mit der dritten Studie wurde die Vollständigkeit der Datenbank und die Datenqualität der einzelnen Parameter über den gesamten Dokumentationszeitraum (2005 - Mitte 2018) untersucht.

Über den gesamten Dokumentationszeitraum von Januar 2005 bis Juni 2018 wurden insgesamt 21.474 Patienten in der Onkonet-Datenbank angelegt. Für die Auswertung zur Beurteilung der Datenvollständigkeit wurde diese Zahl als Referenzwert (100%) verwendet. Bei 58,6% (12.591) der 21.474 dokumentierten Patienten waren die Basisdaten (Geburts-, OP-, Aufnahme- und Entlassungsdatum, initialer PSA-Wert, Gleason-Score der Stanzbiopsie, das klinische T-Stadium, das pathologische T-Stadium, der Gleason-Score am Operations-Präparat sowie die OP-Technik) vollständig erfasst. Nur drei der insgesamt 27 am Projekt teilnehmenden urologischen Institutionen lieferten 45,8% der Gesamtdaten. Der größte Anteil lag bei 4.086 dokumentierten Patienten, dies entspricht 19% des Gesamtdatensatzes. Der zweitgrößte Anteil lag bei 3.049 dokumentierten Patienten (14,2%) und der drittgrößte bei 2.715 dokumentierte Patienten (12,6% des Gesamtdatensatzes).

Um die Dokumentationsvollständigkeit der einzelnen Parameter zu untersuchen, wurden diese in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Präoperative Parameter
- Parameter mit Informationen zum stationären Aufenthalt
- Intraoperative Parameter
- Pathologische Parameter
- Nachsorge Parameter

Von allen präoperativen Parametern waren im Mittel 26,8% dokumentiert (0,1%-84,4%). In der Gruppe der präoperativen Parameter war bei 77,6% der 21.474 Patienten das klinische T-Stadium, bei 77,9% der Gleason-Score der Stanzbiopsie vollständig eingetragen. Die präoperativen Laborwerte PSA, Kreatinin und HB waren in dieser Gruppe mit einer Vollständigkeit von 84,4% (PSA), 65,1% (HB) und 64,3% (Kreatinin) dokumentiert. Die Vollständigkeit der Informationen zum stationären Aufenthalt lag im Mittel bei 64,5% (0,9%-96,5%) der insgesamt 21.474 erfassten Patienten: In dieser Gruppe waren das Alter der Patienten bei OP mit 96,5%, das OP-Datum mit 92,6% und die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus mit 76,8% Vollständigkeit dokumentiert. In der Gruppe der intraoperativen Parameter wurden im Mittel 32% der Parameter dokumentiert. Hierbei waren

die Informationen zur OP-Technik bei 85,4% der Patienten vorhanden, die Information darüber, ob die RP nervschonend durchgeführt wurde, lag bei 75,2% der 21.474 Patienten vor. Im Mittel waren 58,1 % der pathologischen Parameter (5,1%-80,1%) dokumentiert: Hierbei waren das pathologische T-Stadium mit 80,1%, das pN-Stadium mit 78,8% und das pN-Stadium bei 78,8% erfasst. Weiterhin waren der Gleason-Score des OP-Präparates mit 78,7% und die Information zu Absetzungsrandern bei 78,7% der Patienten dokumentiert. Von den Nachsorge-Parameter waren im Mittel 8,1% (0%-36,5%) in Onkonet erfasst: Bei 27,2% der insgesamt 21.474 Patienten lag ein Nachsorge-PSA-Wert mit dokumentiertem Datum vor. Die in der Nachsorge erfassten Informationen zu funktionellen Parametern, vor allem zur Kontinenz und Potenz, lagen von 23,0% der Patienten und 13,9% der Patienten vor (10).

Die Projektlaufzeit von Onkonet begann im Jahr 2005, es wurden bis Mitte 2018 insgesamt die Daten von 21.474 Patienten angelegt, davon 2.186 retrospektiv, diese wurden also vor 2005 operiert. Die höchste Anzahl dokumentierter Patienten wurde im Jahr 2009 mit 1.960 dokumentierten Patienten verzeichnet, die niedrigste Zahl im Jahr 2014 mit 760 dokumentierten Patienten. Bezüglich des Dokumentationsverlaufs gab es keine Unterschiede zwischen den am Onkonet-Projekt teilnehmenden Institutionen in Berlin, die 56% aller teilnehmenden Institutionen ausmachten, und den übrigen Zentren.

Die Ergebnisse dieser Studie zur Vollständigkeit und Qualität der Onkonet-Daten wurden unter meiner Erstautorenschaft im deutschen Journal „Aktuelle Urologie“ des Thieme-Verlags im Juni 2019 unter der DOI 10.1055/a-0919-3993 online ahead of print veröffentlicht.

DISKUSSION

Die Analyse der Onkonet-Daten über den gesamten Dokumentationszeitraum (2005 bis Mitte 2018) bestätigte viele Trends, die bereits aus weniger breit angelegten Untersuchungen bekannt waren. So konnten die beiden Studien zur Entwicklung der OP-Techniken über den Zeitraum 2005 bis 2014 und zu einer potentiellen Korrelation zwischen dem jährlichen RP-Volumen von Kliniken und verschiedenen qualitätsbezogenen

Ergebnissen zeigen, dass der prozentuale Anteil an robotisch-assistierten OPs kontinuierlich gesteigert wurde und in den Jahren 2009-2014 im Vergleich zu den Jahren 2005 bis 2009 weniger Niedrigrisiko-Tumoren operiert wurden. Weiterhin belegten unsere Daten den Trend hin zu nerverhaltenden Operationstechniken. Leider dokumentiert dieses Ergebnis nur die zunehmende Anwendung von nerverhaltenden Operationstechniken. Der Erfolg dieser Techniken war wegen der fehlenden Eintragungen zur prä- und postoperativen Erektionsqualität sowie zur Kontinenz mit dieser Analyse nicht bewertbar.

Die zweite Publikation, welche sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen dem jährlichen RP-Volumen der Kliniken und den qualitätsbezogenen OP-Outcomes befasst hat, konnte weiterhin zeigen, dass in Kliniken mit hohem jährlichen RP-Volumen bessere Outcomes hinsichtlich positiver Schnittränder und intraoperativem Blutverlust erzielt werden als in Kliniken mit jährlichen RP-Volumina unter 100. Die robotisch-assistierten RPs wurden von allen am Projekt teilnehmenden Kliniken am häufigsten in Zentren mit einem jährlichen RP-Volumen von mehr als 100 RPs durchgeführt. Diese Daten zeigten jedoch auch, dass Kliniken mit hohem RP-Volumen trotz des allgemein verzeichneten Trends zu minimal-invasiven Techniken noch immer die höchste Rate an offen durchgeführten RPs haben. Weiterhin zeigten sie, dass es keine Unterschiede zwischen den Kliniken hinsichtlich der Verteilung der unterschiedlichen Tumorstadien gibt. Wir schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die Zuweisung von Patienten in Kliniken bisher offensichtlich nicht anhand ihres Tumorstadiums, sondern aufgrund von anderen Parametern erfolgt. Die Studie zur Bilanzierung des Projektes Onkonet, in der die Datenbank vor allem hinsichtlich ihrer Vollständigkeit untersucht wurde, zeigte, dass die Eintragungen durch die 27 teilnehmenden urologischen Institutionen sehr lückenhaft erfolgt waren, was eine Interpretation der Daten für alle drei Studien schwierig machte. Von insgesamt 21.474 im Zeitraum 2005 bis Mitte 2018 dokumentierten Patienten waren lediglich bei 58,6% (12.591) der Patienten die Parameter Geburtsdatum, OP-Datum, Aufnahme- und Entlassungsdatum, initialer PSA-Wert, Gleason-Score der Biopsie, klinisches T-Stadium, pathologisches T-Stadium, Gleason-Score am RP-Präparat sowie die Information zur OP-Technik vollständig dokumentiert. Bei diesen Parametern handelt es sich um den Minimaldatensatz, der für jede Analyse vorausgesetzt werden muss. Mit der Untersuchung zur Vollständigkeit der Datenbank wurden auch die möglichen Ursachen für die lückenhafte Dokumentation

analysiert und diskutiert: Als eine der Hauptursachen wurden hierbei die technischen Schwächen angesehen, die plausible Eintragungen in die Datenbank sehr erschwerten. Beispielsweise erfolgten alle Eintragungen in die Datenbank in Freitextfelder ohne ein vorgegebenes Format, ohne Drop-down Menüs und ohne programmierte Unter- oder Obergrenzen von Werten. Das System erforderte keinen Eintrag zu jedem Parameter, was dazu führte, dass viele Felder frei blieben. Hier blieb es für sehr viele Eintragungen fraglich, ob das zu diesem bestimmten Parameter passende Ereignis nicht aufgetreten oder lediglich nicht dokumentiert wurde. Die Datenbank hätte hierbei so programmiert sein müssen, dass für ein nicht aufgetretenes Ereignis ein Nulleintrag benötigt wird, um mit der Dokumentation fortfahren zu können. Ein vorgegebenes Format für die Eintragungen, Drop-down Menüs beziehungsweise vordefinierte Unter- oder Obergrenzen zu den verschiedenen Parametern hätten weiterhin die Fehleranfälligkeit der einzelnen Parameter vermindern können. Es wäre ebenfalls wünschenswert, wenn die Parameter untereinander mit Plausibilitätskontrollen verknüpft würden. Weil solche in die Datenbank integrierte Kontrollen fehlten, konnte nur ein Bruchteil des verfügbaren Gesamtdatensatzes für die einzelnen Analysen verwendet werden, was die Aussagekraft solcher Studien signifikant mindert. Dies war insbesondere bei der Dokumentation potentiell aufgetretener Komplikationen sehr problematisch: Die Analyse der in der Datenbank erfassten Informationen zu peri- und postoperativen Komplikationen ergab solch niedrige Komplikationsraten, dass ein Abgleich unserer Daten mit Daten aus der Literatur die Werte sehr unplausibel machten. Die Komplikationen wurden daher nicht mit in die Auswertungen aufgenommen. Weiterhin wären Informationen zu funktionellen Ergebnissen, vor allem zur postoperativen Potenz und Kontinenz, sehr wertvoll gewesen. Die Dokumentation der Nachsorgedaten war mit einer Vollständigkeit von nur 8,1% jedoch sehr ungenügend erfolgt. Gerade die zweite Studie, die sich mit der Korrelation von RP-Volumen und Outcomes beschäftigte, musste sich hierbei auf lediglich zwei gut dokumentierte Parameter, die Rate an positiven Schnitträndern (R1-Status) und den intraoperativen Blutverlust, beschränken, was die Aussagekraft der Studie sehr schwächte. Eine weitere technische Schwäche von Onkonet war, dass Einträge in Praxis- oder Klinikdokumentationssysteme nicht automatisch in Onkonet übertragbar gemacht werden konnten. Eine Doppeldokumentation in unterschiedliche Systeme führt zu Fehlern und benötigt Arbeitszeit, die in die finanziellen Kalkulationen einer solchen Datenbank mit

einberechnet werden muss. Eine Finanzierung von Stellen für Projektverantwortliche wäre wünschenswert gewesen. Dass ein Zusammenhang zwischen einer guten Datenqualität und der Nennung von Projektverantwortlichen besteht und dies für die qualitative Beurteilung einer Institution vorausgesetzt werden sollte, zeigt auch die Vorgabe des Instituts OnkoZert, das im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft onkologische Versorgungseinrichtungen zertifiziert: OnkoZert gibt für die Zertifizierung eines Organkrebszentrums beispielsweise nicht nur den Nachweis eines Tumordokumentationssystems, sondern auch die Anstellung von Dokumentationsbeauftragten vor, was die Qualität der in zertifizierten Zentren erzeugten Daten sicherstellen soll (15).

Die Onkonet-Datenbank als klinisches multizentrisches Register zur Dokumentation der operativen Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland kann mit 21.474 Patienteneintragen als eines der umfangreichsten nationalen Register zu dieser Tumorentität bezeichnet werden. Ein vergleichbar umfangreiches Register zur Dokumentation der Prostatakarzinomtherapie in Deutschland, in dem die Daten prospektiv erhoben werden, bietet unseres Wissens bisher nur die Martiniklinik in Hamburg. In aktuellen Studien der Martini-Klinik konnten beispielsweise die Daten von 25.422 zwischen 1992 und 2016 operierten Patienten retrospektiv ausgewertet werden. Weiterhin erlaubte die Qualität von in der Martini-Klinik erhobenen Daten auch den Vergleich mehrerer onkologischer und funktioneller OP-Outcomes bei den unterschiedlichen verfügbaren RP-Techniken (16, 17).

Onkonet konnte die operative Behandlung des Prostatakarzinoms mit den Ergebnissen aus 27 urologischen Institutionen in Deutschland landesweit realistisch abbilden und damit wertvolle Daten für die radikale Prostatektomie liefern, die durch monozentrische Studien bisher nicht abgedeckt werden konnten. Die Komplexität der erfassbaren Parameter in Onkonet geht über die meisten der uns bekannten Datenbanken und Krebsregistern hinaus, was ein Alleinstellungsmerkmal der Datenbank darstellt. Die Analysen der drei retrospektiven Studien zur Onkonet-Datenbank zeigten jedoch, dass die ursprünglichen Ziele von Onkonet nur sehr bedingt erreicht werden konnten und dies liegt im Wesentlichen an der unvollständigen und fehlerhaften Dokumentation. Unsere Erfahrungen mit Onkonet zeigen, dass für eine qualitativ hochwertige Dokumentation von Daten bestimmte technische und personelle Voraussetzungen erfüllt und eine Finanzierung hierfür sichergestellt werden

muss. Da die Dokumentation von Tumorerkrankungen nun zur gesetzlichen Verpflichtung geworden ist und entsprechend finanziert wird, besteht Hoffnung, dass diese Erfordernisse zukünftig besser eingehalten und die Ziele einer optimierten Versorgung von Krebspatienten damit besser erreichbar werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Smith-Palmer J, Takizawa C, Valentine W. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. *BMC urology*. 2019;19(1):19.
2. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, Zhang WD. Epidemiology of prostate cancer: current status. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(5):805-12.
3. Hager B, Kraywinkel K, Keck B, Katalinic A, Meyer M, Zeissig SR, Stabenow R, Froehner M, Huber J. Integrated prostate cancer centers might cause an overutilization of radiotherapy for low-risk prostate cancer: A comparison of treatment trends in the United States and Germany from 2004 to 2011. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;115(1):90-5.
4. Baumunk D, Reunkoff R, Kushner J, Baumunk A, Kempkensteffen C, Steiner U, Weikert S, Moser L, Schrader M, Höcht S, Wiegel T, Miller K, Schostak M. Interdisciplinary decision making in prostate cancer therapy – 5-years' time trends at the Interdisciplinary Prostate Cancer Center (IPC) of the Charité Berlin. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13 83.
5. Kwon O, Hong S. Active surveillance and surgery in localized prostate cancer. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2014;66(3):175-87.
6. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2018; 121(6): 845-853.

7. Ärztekammer Berlin, 1. Kongress Value Based Healthcare, Stand: 18. Mai 2016. URL: https://www.aerztekammer-berlin.de/50ueberUns/51_Kongresse/09_Value-Based-Health-Care/Kongressbroschuere_VBHC.pdf; letzter Zugriff: 07.07.2019.
8. Webseite der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Stand: 02.07.2019. URL: <https://www.tumorzentren.de/klinisches-krebsregister.html>; letzter Zugriff: 07.07.2019.
9. Zitiert nach www.krebsinformationsdienst.de, Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum, URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsregister.php>, Stand: 11.12.2017, letzter Zugriff: 07.07.2019.
10. Pohle M, Magheli A, Diederichs W, Ecke T, Fischer T, Kempkensteffen C, Knispel H, Lehsnau M, Miller K, Pretzer J, Schostak M, Winter A, Zacharias M, Hinz S. The Onkonet database: taking stock of an Internet-based, multi-centre database on surgical prostate cancer treatment. *Aktuelle Urologie* 2019, Published Online 13. Juni 2019 (Epub ahead of print).
11. Abdel-Rahman O. Validation of American Joint Committee on Cancer eighth staging system among prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Therapeutic advances in urology*. 2018;10(2):35-42.
12. Pohle M, Magheli A, Fischer T, Kempkensteffen C, Busch J, Cash H, Miller K, Hinz S. The Effect of Evolving Strategies in the Surgical Management of Organ-Confined Prostate Cancer: Comparison of Data from 2005 to 2014 in a Multicenter Setting. *Advances in therapy*. 2017;34(2):576-85.
13. Pohle M, Magheli A, Fischer T, Ralla B, Miller K, Hinz S. Influences of Surgical Volume on Perioperative and Oncological Outcomes Following Radical Prostatectomy. *Urologia internationalis*. 2018;101(3):256-62.
14. Webseite der Weisse Liste gemeinnützige GmbH, Weisse Liste Krankenhaussuche Radikale Prostatovesikulektomie, URL: https://www.weisse-liste.de/de/krankenhaus/krankenhaussuche/?searchHospital=Radikale%20Prostatovesikulektomie&searchType=OPS_THERAPY&searchKey=5-604; letzter Zugriff: 07.07.2019.

15. Webseite OnkoZert, Erhebungsbogen Prostatakrebszentren, URL: <https://www.onkozert.de/uro/>; Stand: 14.11.2018, letzter Zugriff: 07.07.2019.
16. Klippenstein P, Schlomm T, von Amsberg G, Beyer B, Pompe RS, Michl U, Salomon G, Thederan I, Budäus L, Heinzer H, Tilki D, Haese A, Huland H, Graefen M, Steuber T, Tennstedt P. Prostate cancer prognosis in men with other malignancies prior to radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2019.
17. Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, Michl U, Steuber T, Budäus L, Maurer T, Tennstedt P, Huland H, Graefen M. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU international*. 2019.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Margit Christina Pohle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erkenntnisse aus der Datenanalyse eines multizentrischen klinischen Registers zum Prostatakarzinom in Deutschland“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen 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

ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Margit Christina Pohle hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Jonas Busch, Hannes Cash, Kurt Miller, Stefan Hinz: The Effect of Evolving Strategies in the Surgical Management of Organ-Confined Prostate Cancer: Comparison of Data from 2005 to 2014 in a Multicenter Setting. *Advances in Therapy*, 2017.

Impact Factor (2017): 3,085

Beiträge im Einzelnen:

- Sortierung und Auswertung der Rohdaten
- Statistische Auswertung (nach Rücksprache mit Betreuern/Statistikern) mit GraphPad Prism 5.0
- Literaturrecherche und Korrespondenz mit anderen Verantwortlichen der Datenbank
- Erstellung aller Tabellen und Grafiken
- Erstellung der ersten Fassung des Manuskriptes
- Überarbeitung des durch die Betreuer korrigierten Manuskriptes
- Einreichung des Manuskriptes und Korrespondenz mit dem Journal-Editor
- Überarbeitung des Manuskriptes nach Review und Erstellung des Response-Letters

Publikation 2: Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Bernhard Ralla, Kurt Miller, Stefan Hinz: Influences of Surgical Volume on Perioperative and Oncological Outcomes Following Radical Prostatectomy. *Urologia Internationalis*, 2018.

Impact Factor (2017): 1,508

Beiträge im Einzelnen:

- Sortierung und Auswertung der Rohdaten
- Statistische Auswertung (nach Rücksprache mit Betreuern/Statistikern) mit GraphPad Prism 5.0
- Literaturrecherche und Korrespondenz mit anderen Verantwortlichen der Datenbank
- Erstellung aller Tabellen und Grafiken
- Erstellung der ersten Fassung des Manuskriptes
- Überarbeitung des durch die Betreuer korrigierten Manuskriptes
- Einreichung des Manuskriptes und Korrespondenz mit dem Journal-Editor
- Überarbeitung des Manuskriptes nach Review und Erstellung des Response-Letters

Publikation 3: Margit Pohle, Ahmed Magheli, Wolfgang Diederichs, Thorsten Ecke, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Helmut Knispel, Mike Lehsnau, Kurt Miller, Jana Pretzer, Martin Schostak, Alexander Winter, Mario Zacharias, Stefan Hinz: Die Onkonet-Datenbank: Bilanz einer Internet-basierten, multizentrischen Dokumentationsplattform zur Erfassung der operativen Therapie des Prostatakarzinoms. Aktuelle Urologie, 2019.

Impact Factor (2017): 0,235

Beiträge im Einzelnen:

- Sortierung und Auswertung der Rohdaten
- Statistische Auswertung (nach Rücksprache mit Betreuern/Statistikern) mit GraphPad Prism 5.0
- Literaturrecherche und Korrespondenz mit anderen Verantwortlichen der Datenbank
- Erstellung aller Tabellen und Grafiken

- Erstellung der ersten Fassung des Manuskriptes
- Überarbeitung des durch die Betreuer korrigierten Manuskriptes
- Einreichung des Manuskriptes und Korrespondenz mit dem Journal-Editor
- Überarbeitung des Manuskriptes nach Review und Erstellung des Response-Letters

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN 1-3

Publikation 1: Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Jonas Busch, Hannes Cash, Kurt Miller, Stefan Hinz: The Effect of Evolving Strategies in the Surgical Management of Organ-Confined Prostate Cancer: Comparison of Data from 2005 to 2014 in a Multicenter Setting. *Advances in Therapy*, 2017. 34(2): 576–585.

<http://doi.org/10.1007/s12325-016-0469-4>

Impact Factor (2017): 3,085

The Effect of Evolving Strategies in the Surgical Management of Organ-Confined Prostate Cancer: Comparison of Data from 2005 to 2014 in a Multicenter Setting

Margit Pohle · Ahmed Magheli · Tom Fischer · Carsten Kempkensteffen · Jonas Busch · Hannes Cash · Kurt Miller · Stefan Hinz

Received: November 13, 2016
© The Author(s) 2017. This article is published with open access at Springerlink.com

ABSTRACT

Introduction: The objective of this study was to evaluate changes of patient characteristics and surgical techniques in radical prostatectomy in Germany within the last decade.

Methods: Data from 44 German prostate cancer centers were included in the study. Patients' characteristics (age, initial PSA value), surgical techniques (open vs. minimally invasive approaches), perioperative parameters

(operating time, rate of nerve-sparing (NS) radical prostatectomies (RPs), hospitalization time, catheter indwelling time, surgical margin status, number of dissected lymph nodes (LN)), and pathological findings (tumor stage, Gleason score) were analyzed.

Results: Data from 11,675 patients who underwent RP between 2005 and 2014 were analyzed. The rate of open RP approaches decreased by 1.7% ($p = 0.0164$), the rate of minimally invasive approaches increased by 1.8% ($p = 0.0164$). Robot-assisted RPs (RARP) increased by 4.6% ($p < 0.0001$). The number of NS procedures and pelvic lymphadenectomy (LA) increased by 4.5% ($p < 0.0001$) and 4.7% ($p < 0.0001$), respectively. Catheter indwelling time and hospitalization time decreased by 1 day ($p < 0.0001$). No change in the rate of positive surgical margins ($p = 0.5061$) and the ratio of positive lymph nodes removed ($p = 0.4628$) was observed. The number of Gleason ≤ 6 tumors decreased significantly ($p < 0.0001$).

Conclusions: The number of RARP has significantly increased over the past decade and there is a trend towards surgeries on more advanced tumors with higher yields of lymph nodes dissected. At the same time, the rate of

Enhanced content To view enhanced content for this article go to <http://www.medengine.com/Redeem/FC47F0605791206F>.

M. Pohle (✉) · J. Busch · H. Cash · K. Miller
Charité Universitätsmedizin Berlin, Urologische
Klinik und Hochschulambulanz, Berlin, Germany
e-mail: margit.pohle@gmail.com

A. Magheli · S. Hinz
Vivantes Klinikum Am Urban, Klinik für Urologie,
Berlin, Germany

T. Fischer
Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für
Urologie, Berlin, Germany

C. Kempkensteffen
Franziskus-Krankenhaus Berlin, Klinik für Urologie,
Berlin, Germany

nerve-sparing procedures has significantly increased.

Keywords: Gleason; Prostate cancer; Radical prostatectomy; Robot-assisted RP; Surgical techniques

INTRODUCTION

Prostate cancer is one of the most common malignancies in men with more than 1 million new cases being diagnosed worldwide every year [1]. Despite a 5-year relative survival rate of 99.7% for all pathological stages, prostate cancer remains the second leading cause of cancer deaths in men [2, 3].

With the introduction of prostate-specific antigen (PSA)-based prostate cancer screening in the early 1990s, the annual number of radical prostatectomies (RPs) performed in Germany constantly increased until 2007 (source: Federal Statistical Office in Germany). The relatively new concept of active surveillance (AS) for low-risk prostate cancer and the introduction of several alternative treatment options in addition to modern radiation therapy have led to a decrease of RP numbers performed in Germany from 28,374 in 2006 to 21,850 in 2013 [4]. This translates into a decline of approximately 930 RPs per year throughout all prostate cancer centers in Germany and does not necessarily reflect a “paradigm shift” towards active surveillance as stated in the literature earlier [5].

Today, a patient’s individual decision between surgery or alternative approaches is not just based on relatively objective clinical parameters; instead, individual factors such as family considerations, social environment, social status, and factors like comorbidities, patient–consultant relationship, and logistic factors, such as accessibility to

hospitals and to the latest surgical techniques, are gaining more and more importance [6].

While the number of RP procedures has decreased over the last decade, the technological progress made in the performance of RP procedures has increased especially since the introduction of the robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in 2000 [4, 7]. In the USA, RARP already represents the most frequently used surgical approach for treatment of localized prostate cancer. Current data suggests that in 2008, 80% of RPs in the USA were already robot-assisted and the numbers are increasing [8, 9]. In comparison, the proportion of robot-assisted prostatectomies in Germany was 25.2% in 2013 [4].

Data from the literature and from the Federal Statistical Office in Germany suggest a trend towards an increase of minimally invasive RP procedures performed in Germany over recent years; however, no distinction was made between conventional and robot-assisted laparoscopy [10]. The purpose of this study was to analyze the time trends with respect to the utilization of RARP and conventional open RP procedures performed in 44 German prostate cancer centers over the last 9 years.

METHODS

A retrospective analysis of prostate cancer patients who underwent RP between 2005 and 2014 was performed using an Internet-based German database (<http://www.prostata-ca.net>) that has been coordinated by the Berlin Cancer Center (Berliner Tumorzentrum) since 2005. The following parameters were evaluated in the analysis: age, PSA value, RP technique, duration of the surgery, nerve-sparing technique, hospitalization time, catheter indwelling time, surgical margin status, performance of lymph node

dissection, lymph node involvement, pathologic Gleason scores, and pathologic tumor stage. The data was filtered (Excel 2013) according to internal plausibility criteria and subdivided into two groups: patients who underwent RP between 2005 and 2009 and patients who underwent RP between 2010 and 2014.

We compared the clinical and pathological characteristics of the study cohorts using Chi-square test and Fisher exact test for categorical variables and the Mann–Whitney test for continuous variables. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using GraphPad Prism Version 5.00.

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Compliance with Ethics Guidelines

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

RESULTS

Data from over 34,772 prostate cancer patients who underwent RP in one of the participating 44 German centers between 1985 and 2014 were analyzed. Patients with missing data, such as date of surgery and date of discharge from the hospital, were excluded from the study. This resulted in 11,675 datasets from 2005 to 2014 available for analysis.

The data from patients who underwent RP between 2005 and 2014 was subdivided into two

eras: the era between 2005 and 2009, which included data from 6600 patients, and the era between 2010 and 2014, which included data from 5075 patients.

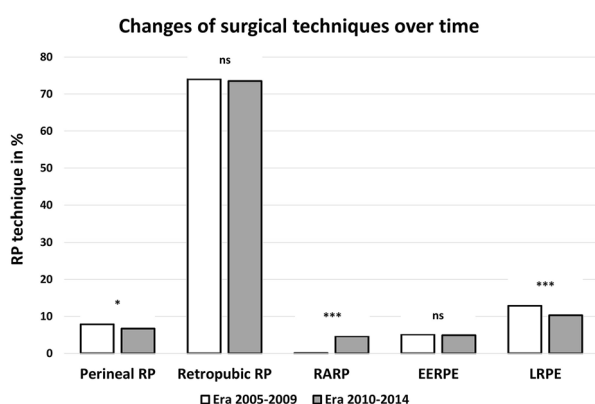
The mean age at the time of surgery of men operated on between 2005 and 2009 was 65.0 years, while the mean age of patients operated on in the second era was 65.7 years (median 66.0 vs. 66.7, $p < 0.0001$). There was no statistically significant difference in the mean initial PSA values between both eras.

The ratio of open RPs has decreased significantly by 1.7% (81.9% vs. 80.2%, $p = 0.0164$) in the analyzed time period mainly because of a decrease in perineal RPs by 1.2% (7.9% vs. 6.7%, $p = 0.0153$). Minimally invasive procedures increased by 1.8% (18.0% vs. 19.8%, $p = 0.0164$) because of an increase of RARPs by 4.6% (0.02% vs. 4.6%, $p < 0.0001$). The classic transperitoneal laparoscopic approach (LRPE) decreased significantly (12.9% vs. 10.3%, $p < 0.0001$). No difference was found in the percentage of endoscopic extraperitoneal approaches (EERPE) ($p = 0.6484$) (Table 1, Fig. 1).

The median operation time of RP procedures was 9 mins longer in the era between 2010 and 2014 than it was between 2005 and 2009 (144 vs. 153 min, $p < 0.0001$). In 2010–2014 the rate of nerve-sparing techniques was significantly more utilized compared to 2005–2009 (58.7 vs. 63.2%; $p < 0.0001$). The median hospitalization time decreased by 1 day (9 vs. 8 days, $p < 0.0001$), as did the catheter indwelling time (9.9 vs. 8.9 days, $p < 0.0001$). There was no difference observed between the two eras concerning the surgical margin status ($p = 0.5061$). The mean number of dissected lymph nodes increased from 6.9 to 8.9 ($p < 0.0001$), while the percentage of positive nodes remained unchanged (4.0 vs. 3.1, $p = 0.4628$). Furthermore, there was a significant increase in the rate of pelvic lymphadenectomies

Table 1 Overview over the changes in surgical techniques over time

RP technique	Era 2005–2009	Era 2010–2014	Difference	<i>p</i> value
Percentage perineal RP (%)	7.9	6.7	−1.2	0.0153
Percentage retropubic RP (%)	74.0	73.5	−0.5	0.5037
Percentage of all open RP (%)	81.9	80.2	−1.7	0.0164
Percentage of robot-assisted RP (RARP) (%)	0.02	4.6	4.6	0.0001
Percentage of endoscopic extraperitoneal RP (EERPE) (%)	5.1	4.9	−0.2	0.6484
Percentage of laparoscopic transperitoneal RP (LRPE) (%)	12.9	10.3	−2.6	0.0001
Percentage of all minimally invasive RP (%)	18.0	19.8	1.8	0.0164

**Fig. 1** Changes in the surgical management of prostate cancer: comparison of data from 2005–2009 vs. 2010–2014

performed between 2005 and 2014 (69.7% vs. 74.4%, $p < 0.0001$) (Table 2).

Between 2010 and 2014 there were fewer tumors operated on with pathologic Gleason scores ≤ 6 than between 2005 and 2009 (4.1% vs. 1.0% and 25.3% vs. 19.5%, $p < 0.0001$). The percentage of Gleason 7a (3 + 4) tumors remained constant and there was a significant increase of Gleason 7b (4 + 3) (16.3% vs. 19.7%, $p < 0.0001$), Gleason 9 (6.1% vs. 10.2%, $p < 0.0001$), and Gleason 10 (0.2% vs. 0.6%, $p = 0.0020$) tumors (Table 3; Fig. 2).

While there was no change in the percentage of pT2a and pT3a tumors being operated on between 2010 and 2014 compared to between

2005 and 2009, there were significantly less pT2b (2.8% vs. 1.6%, $p < 0.0001$) and less pT2c tumors (54.5% vs. 52.3%, $p = 0.0321$). In contrast, the percentage of tumors with seminal vesicle invasion (pT3b) increased significantly (12.8% vs. 15.8%, $p < 0.0001$). The percentage of tumors that invade the bladder and rectum (pT4) decreased between 2010 and 2014 compared to between 2005 and 2009 (1.9% vs. 0.9%, $p < 0.0001$) (Table 4, Fig. 3).

DISCUSSION

Over recent years there has been a significant change in the management of localized prostate cancer. As a result of recommendations against PSA testing and screening there has been a decline in RPs as well as pelvic lymph node dissection (PLND) and high dose rate (HDR) brachytherapy over recent years [11, 12]. Furthermore, more and more patients with low-risk tumors are included in active surveillance programs; patients with locally advanced disease or lymph node metastases are treated in multimodal concepts with surgery and consecutive radiation therapy. At the same time, the implementation of robot-assisted surgery has led to a broader availability of minimally invasive procedures for the

Table 2 Comparison of perioperative parameters over time

Perioperative parameter	Era 2005–2009	Era 2010–2014	Difference	<i>p</i> value
Median operating time (min)	144.0	153.0	9.0	0.0001
Rate of nerve-sparing operations (%)	58.7	63.2	4.5	0.0001
Median hospitalization time (days)	9.0	8.0	−1.0	0.0001
Median catheter indwelling time (days)	9.9	8.9	−1.0	0.0001
Positive surgical margin R1 (%)	25.8	25.6	−0.2	0.5061
Mean number of dissected lymph nodes	6.9	8.9	2.0	0.0001
% positive lymph nodes	4.0	3.1	−0.9	0.4628
Rate of pelvic LA (%)	69.7	74.4	4.7	0.0001

Table 3 Pathologic outcomes: proportion of patients with different pathologic Gleason scores

Pathologic Gleason score	Era 2005–2009	Era 2010–2014	Difference	<i>p</i> value
Gleason <6 (%)	4.1	1.0	−3.1	0.0001
Gleason 6 (%)	25.3	19.5	−5.8	0.0001
Gleason 7(3 + 4) (%)	41.3	42.3	1.0	0.2875
Gleason 7(4 + 3) (%)	16.3	19.7	3.4	0.0001
Gleason 8 (%)	6.3	6.6	0.3	0.523
Gleason 9 (%)	6.1	10.2	4.1	0.0001
Gleason 10 (%)	0.2	0.6	0.4	0.002

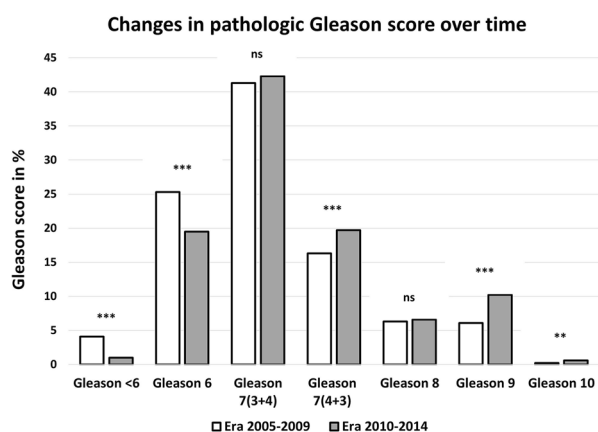


Fig. 2 Changes in the pathologic Gleason scores over time treatment of prostate cancer. These trends were also apparent in our database.

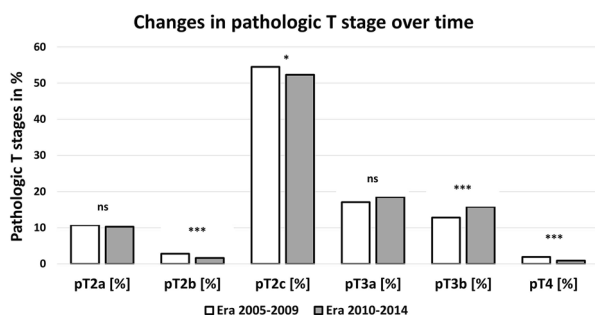
The current analysis has shown significant changes in the surgical management of prostate

cancer: our data showed fewer surgeries of patients with low-risk tumors, while more patients with intermediate- and high-risk cancer were operated on.

Our study showed an increase in the mean age of men undergoing RP from 65.0 to 65.7 years. This seems to be consistent with other findings in the literature that suggest an overall trend to operate on older patients today than was the case 10–15 years ago: single-center data from a European tertiary-care institution (Martini-Klinik) showed a mean patient age increase of 3 years in men who underwent RP over a time frame of 9 years between 2000 and 2009 [13]. Furthermore, an analysis from the Federal Statistical Office in Germany that evaluated all RPs performed in Germany in the

Table 4 Pathologic outcomes: pathologic tumor stages

Pathologic T stage	Era 2005–2009	Era 2010–2014	Difference	<i>p</i> value
pT2a (%)	10.7	10.3	−0.4	0.6226
pT2b (%)	2.8	1.6	−1.2	0.0001
pT2c (%)	54.5	52.3	−2.2	0.0321
pT3a (%)	17.1	18.5	1.4	0.0545
pT3b (%)	12.8	15.8	3.0	0.0001
pT4 (%)	1.9	0.9	−1.0	0.0001

**Fig. 3** Changes in the pathological T stage

years 2013 and 2014 showed that in 2014, fewer younger men (age 45–75) and more older men (age 75–85 and age 90–95) underwent RP compared to in 2013. Interestingly, this data also showed that in 2014 fewer men were operated on in the age group of 85–90 years than was the case in 2013 (source: Federal Statistical Office in Germany).

While no difference in the mean initial PSA value over time was apparent in our analysis, data from the Martini-Klinik showed a decrease from 10.2 to 9.1 ng/ml in the mean PSA between the years 2000 and 2009 [13]. As our analysis, however, included data from 44 prostate cancer centers in Germany, this finding might reflect clinical reality better than data from a single center.

The current study shows that the introduction of RARP implemented in more and more centers led to a decrease of open RPs

during the study period of 9 years. Data from the literature shows that while 1.5% of all hospitals in Germany performed RPs using a robot in 2006, this rate increased to 13% in 2013 [4]. The increase of RARP in our data was 4.6% over the study period and does not necessarily reflect the reality in German treatment; this discrepancy could be explained by the fact that most of the participating prostate cancer centers did not offer robot-assisted surgery. However, the increase of RARP procedures by 4.6% in 44 German centers within 9 years seems to draw a realistic picture when comparing our data with data from the Federal Statistical Office which evaluated the overall number of laparoscopic procedures from all prostate cancer centers in Germany: the rate of all laparoscopic RPs has increased by 23.2% (13.4% in 2007 vs. 36.6% in 2014) within 7 years and open RP approaches decreased by 23.1% (85.8% in 2007 vs. 62.7% in 2014, $p < 0.0001$).

Therefore, by not exclusively analyzing data from high volume centers like in the current study the clinical reality in Germany might be reflected quite realistically. However, one has to keep in mind that the number of RARPs is increasing rapidly, especially over the past 2 years, and that even recent data might be outdated quickly. Overall, although the frequency of RARP has increased significantly

over the last few years, Germany is still at another level compared to the USA, where currently 70–85% of all RPs are performed with a robot-assisted approach [8, 9].

The analysis of perioperative parameters in this study showed an increase in the operation time by 9 mins (144 vs. 153 min, $p < 0.0001$), an increase in nerve-sparing procedures by 4.5% ($p < 0.0001$), a shorter hospitalization time (9 vs. 8 days, $p = 0.0001$), and a shorter catheter-indwelling time (9.9 vs. 8.9 days, $p = 0.0001$), over the last 9 years. The increase in the operating time could most likely be explained by the increase in the usage of robot-assisted surgery: according to data in the literature, the operation time with RARP is significantly longer compared to the operation time with open surgery (184.4 vs. 128 min) [14]. Furthermore, the more frequent performance of nerve-sparing procedures might have contributed to a longer surgical time.

Our data showed an increase in nerve-sparing procedures by 4.5% over study period of 9 years (58.7% vs. 63.2%, $p < 0.0001$). This confirms the desire to achieve better functional outcomes after surgery which can be explained by the demographic changes in highly developed countries and better education of patients concerning the preservation of continence and erectile function. Unfortunately, we were not able to extract postoperative functional data from the database. Therefore we cannot conclude that the higher rate of nerve sparing resulted in a lower rate of erectile dysfunction following RP [7, 15].

In patients included in our analysis the median hospitalization time as well as the catheter-indwelling time both significantly decreased by 1 day during the study period of 9 years (9 vs. 8 days, 9.9 vs. 8.9 days, $p < 0.0001$). Beside the general aspects of

changing healthcare systems and the related economic reasons in hospitals to keep hospital stays for patients as short as possible, these findings can also be explained by the fact that according to data in the literature RARPs not only promise better functional but also better perioperative outcomes, e.g., a shorter hospitalization and catheter indwelling time with RARP compared to open RP [7, 14, 16]. A similar analysis of data from the same database showed that hospitalization time decreased by 2 days between 2005 and 2008 (10 vs. 8 days) [10]. One argument of the advocates of RARP is the reduced length of hospitalization and therefore improved quality of life for the patient [8]. However, there are also other studies that show similar perioperative, oncological, and functional outcomes for laparoscopic RP compared to open and robotic RP if surgeons were high volume surgeons [17].

In our analysis of patients operated on between 2005 and 2014 we showed a significant increase in the number of lymph node dissections performed during RP (69.7% vs. 74.4%, $p < 0.0001$). We also demonstrated that there has been a trend to operate on more intermediate- and high-risk tumors (Gleason 7b, 8, 9, and 10) in the more recent era compared to 9 years ago (Table 3). These findings of an increase in lymph node dissections and an increase in the surgery of high-risk prostate cancers are closely connected and can be explained by recently published findings which showed that a multimodal approach with RP combined with an extended lymphadenectomy and/or adjuvant radiotherapy can improve mortality up to 10–15%, especially in high-risk patients [18]. Additionally, the increase in lymph node dissection is one of the main characteristics that may be related to the use of RARP. It has been described recently that pelvic lymph node

dissection was more frequently performed at RARPs (71.6%) compared to open RPs (66.2%) [19].

The analysis of histopathological data documented in our database showed a trend towards the surgery of fewer low-risk tumors (Gleason ≤ 6) and more intermediate- and high-risk tumors over the last 9 years in Germany: the rate of Gleason < 6 tumors operated on decreased by 3.1% (4.1% vs. 1.0%, $p < 0.0001$) and the rate of Gleason 6 tumors by 5.8% (25.3% vs. 19.5%, $p < 0.0001$) while the rate of Gleason 7b (16.3% vs. 19.7%, $p < 0.0001$), Gleason 9 (6.1 vs. 10.2%, $p < 0.0001$), and Gleason 10 (0.2% vs. 0.6%, $p = 0.0020$) tumors operated on increased significantly. The rate of Gleason 7a and Gleason 8 tumors operated on remained constant. Although when looking at the overall numbers of RPs performed in Germany active surveillance still seems under-represented, the decrease of the ratio of Gleason ≤ 6 tumors being operated on according to our data suggests that there is at least a trend towards higher active surveillance rates in low-risk patients. This is also reflected in the analysis of the pathologic tumor stage: while we observed an increase in advanced pT3b tumors (12.8% vs. 15.8%, $p < 0.0001$) we could demonstrate a decrease in pT2b and pT2c tumors (2.8% vs. 1.6%, $p < 0.0001$, 54.5% vs. 52.3%, $p = 0.0321$). This is in line with recently published data from the USA that also demonstrated a significant increase of T3a and T3b tumors undergoing RP between 1998 and 2012 while alternative therapies like radiation therapy decreased [20].

Further evaluation of the data from this database is needed to analyze the ratio of patients that have undergone active surveillance. Current literature from other countries showed that 15% of all patients

diagnosed with prostate cancer are already on active surveillance [21]. Our analysis did not include data about the number of positive biopsies, the ratio of cancer within this biopsy, or any information about the clinical T stage of these patients, which is essential for clinical decision-making. Additionally, before drawing conclusions from the data analyzed in this study one has to take into account the weaknesses of data arising from a multicenter Internet-based database like this. As there are typically no study nurses or dedicated clinical staff in the different centers responsible for ensuring a timely and correct documentation of complete data in all patients, the integrity of the different parameters is not always given. Thus, one major limitation of the current study is the high percentage of patients with missing data and/or lost to follow-up, which could have resulted in a selection bias. Nevertheless, this database is one of the biggest sources of data on RP in Germany and therefore it most likely represents the clinical reality in Germany.

CONCLUSION

Our data confirms the trend towards modern laparoscopic surgical techniques. In particular, robot-assisted radical prostatectomy is gaining more and more importance across a broad range of prostate cancer centers in Germany. Furthermore, we demonstrated a decrease in low-risk prostate cancer patients who underwent RP. At the same time more intermediate- and high-risk prostate cancer patients are currently treated surgically. Functional outcomes like the preservation of erectile function and continence are gaining more and more importance due to the raising awareness and better education of patients as well as the use of robotic systems.

ACKNOWLEDGEMENTS

No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this manuscript, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given final approval for the version to be published. We kindly thank Dr. Johannes Schumacher for the statistical support.

Disclosures. Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Jonas Busch, Hannes Cash, Kurt Miller, and Stefan Hinz have nothing to disclose.

Compliance with Ethics Guidelines. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

Data Availability. The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

REFERENCES

1. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, Zhang WD. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:805–12.
2. Desantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:252–71.
3. Kwon O, Hong S. Active surveillance and surgery in localized prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol.* 2014;66:175–87.
4. Groeben C, Koch R, Baunacke M, Wirth MP, Huber J (2016) Robots drive the German radical prostatectomy market: a total population analysis from 2006 to 2013. *Prostate Cancer Prostat Dis.* 19:412–16.
5. Weissbach L, Altwein J. Active surveillance or active treatment in localized prostate cancer? *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:371–6.
6. Baumunk D, Reunkoff R, Kushner J, et al. Interdisciplinary decision making in prostate cancer therapy—5-years' time trends at the interdisciplinary prostate cancer center (IPC) of the Charite Berlin. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:83.
7. Gilfrich C, Brookman-May S, May M, Lebentrau S. Robot-assisted radical prostatectomy—review of the literature concerning oncological and functional outcome of patients. *Aktuelle Urol.* 2014;45:471–85 (quiz 486–477).
8. Faiena I, Dombrovskiy VY, Modi PK, et al. Regional cost variations of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13:447–52.
9. Gandaglia G, Montorsi F, Karakiewicz PI, Sun M. Robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer. *Future Oncol.* 2015;11:2767–73.
10. Schostak M, Baumunk D, Jagota A, et al. Time trends in prostate cancer surgery: data from an Internet-based multicentre database. *BJU Int.* 2012;109:355–9.
11. Lo J, Papa N, Bolton DM, Murphy D, Lawrentschuk N. Australian patterns of prostate cancer care: are they evolving? *Prostate Int.* 2016;4:20–4.
12. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120–34.

-
13. Budaus L, Spethmann J, Isbarn H, et al. Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU Int.* 2011;108:1256–61.
 14. Niklas C, Saar M, Berg B, et al. Da Vinci and open radical prostatectomy: comparison of clinical outcomes and analysis of insurance costs. *Urol Int.* 2016;96:287–94.
 15. Thomas C, Neisius A, Roos FC, Hampel C, Thuroff JW. Robotic-assisted radical prostatectomy. *Urol A.* 2015;54:178–82.
 16. Kim SP, Shah ND, Karnes RJ, et al. Hospitalization costs for radical prostatectomy attributable to robotic surgery. *Eur Urol.* 2013;64:11–6.
 17. Louie-Johnsun MW, Handmer MM, Calopedos RJ, et al. The Australian laparoscopic non robotic radical prostatectomy experience—analysis of 2943 cases (Usanz supplement). *BJU Int.* 2016;118(Suppl 3):43–8.
 18. Heidenreich A, Bohmer D. Multimodal therapy of locally advanced prostate cancer. *Urologe A.* 2016;55:333–44.
 19. Schiffmann J, Haese A, Leyh-Bannurah SR, et al. Adherence of the indication to European Association of Urology guideline recommended pelvic lymph node dissection at a high-volume center: differences between open and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1547–53.
 20. Nezelosky MD, Dinh KT, Muralidhar V, et al. Significant increase in prostatectomy and decrease in radiation for clinical T3 prostate cancer from 1998 to 2012. *Urol Oncol.* 2016;34(57):e15–22.
 21. Weerakoon M, Papa N, Lawrentschuk N, et al. The current use of active surveillance in an Australian cohort of men: a pattern of care analysis from the Victorian prostate cancer registry. *BJU Int.* 2015;115(Suppl 5):50–6.

Publikation 2: Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Bernhard Ralla, Kurt Miller, Stefan Hinz: Influences of Surgical Volume on Perioperative and Oncological Outcomes Following Radical Prostatectomy. *Urologia Internationalis*, 2018. 101:256–262.

<http://doi.org/10.1159/000492119>

Impact Factor (2017): 1,508

Publikation 2

Publikation 3: Margit Pohle, Ahmed Magheli, Wolfgang Diederichs, Thorsten Ecke, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Helmut Knispel, Mike Lehsnau, Kurt Miller, Jana Pretzer, Martin Schostak, Alexander Winter, Mario Zacharias, Stefan Hinz: Die Onkonet-Datenbank: Bilanz einer Internet-basierten, multizentrischen Dokumentationsplattform zur Erfassung der operativen Therapie des Prostatakarzinoms. Aktuelle Urologie, 2019 (published online ahead of print).

<http://doi.org/10.1055/a-0919-3993>

Impact Factor (2017): 0,235

Publikation 3

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Jonas Busch, Hannes Cash, Kurt Miller, Stefan Hinz: The Effect of Evolving Strategies in the Surgical Management of Organ-Confined Prostate Cancer: Comparison of Data from 2005 to 2014 in a Multicenter Setting. Adv Ther. 2017 Feb;34(2):576-585.

Margit Pohle, Ahmed Magheli, Tom Fischer, Bernhard Ralla, Kurt Miller, Stefan Hinz: Influences of Surgical Volume on Perioperative and Oncological Outcomes Following Radical Prostatectomy. Urol Int. 2018;101(3):256-262.

Bernhard Ralla, Stephanie Buhl, Irena Goranova, Margit Pohle, Andreas Maxeiner, Frank Friedersdorff, Ahmed Magheli, Stefan Hinz, Florian Fuller, Kurt Miller, Jonas Busch: The use of partial nephrectomy in the treatment of patients with pT1/pT2 renal cell carcinoma: a trend analysis from a tertiary referral centre. Aktuelle Urol. 2018 Jun;49(3):250-255.

Margit Pohle, Ahmed Magheli, Wolfgang Diederichs, Thorsten Ecke, Tom Fischer, Carsten Kempkensteffen, Helmut Knispel, Mike Lehnau, Kurt Miller, Jana Pretzer, Martin Schostak, Alexander Winter, Mario Zacharias, Stefan Hinz: Die Onkonet-Datenbank: Bilanz einer Internet-basierten, multizentrischen Dokumentationsplattform zur Erfassung der operativen Therapie des Prostatakarzinoms. Aktuelle Urologie, 2019. Published online ahead of print.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern, Herrn Professor Dr. med. Kurt Miller und Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Hinz ganz herzlich dafür bedanken, dass sie es mir ermöglicht haben, diese Arbeit anzufertigen und vor allem fertig zu stellen. Stefan Hinz danke ich für die jahrelange fachliche und persönliche Betreuung, seine Geduld, die vielen stundenlangen Telefonate, das gemeinsame Brüten über Exceltabellen und das allzeit positive und konstruktive Feedback. Kurt Miller danke ich vor allem für die Initiierung des Projektes und die Vergabe der Doktorarbeit an mich sowie die persönliche und fachliche Unterstützung und Beratung insbesondere bei der Anfertigung der letzten Publikation, aber auch bei allen anderen Themen rund um die Doktorarbeit und meine persönliche Entwicklung.

Herrn Dr. Tom Fischer danke ich für die Bereitstellung der Daten und seine Unterstützung bei der Auswertung. Frau Dr. Reinecke aus dem Tumorzentrum Berlin e.V. danke ich für Ihre Hilfe insbesondere während der Anfertigung des dritten Manuskriptes. Allen Wissenschaftlern aus den am Projekt beteiligten Institutionen danke ich für das jahrelange Sammeln von Daten zu ihren Patienten.

Meinen Eltern, engsten Freunden und Familienangehörigen danke ich für Ihr allzeit gutes Zureden und ihre Motivation.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Martin, der mich von Anfang an zu diesem Projekt motiviert hat und von dem ich gelernt habe, was Durchhalten bedeutet. Ich danke ihm für seine Liebe und die Unterstützung und dafür, dass er immer an mich und den Erfolg dieser Arbeit geglaubt und mich damit unglaublich motiviert hat. Unseren Kindern Carla und Johann, dem Kostbarsten, was wir auf dieser Welt haben, danke ich von Herzen dafür, dass sie es mir ermöglicht haben, diese Arbeit fertig zu stellen.