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

DISSERTATION

Vergleich der radikalen retropubischen Prostatektomie und der radikalen Roboter-assistierten Prostatektomie: single surgeon Erfahrung an der Urologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Lindauer aus Göppingen

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	tsverzeichnis	I
Tabe	llenverzeichnis	IV
Abbil	dungsverzeichnis	VI
Abkü	rzungsverzeichnis	VII
Abstr	akt	VIII
Abstr	act	IX
1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.3	Diagnostik	3
1.3.1	Früherkennung	3
1.3.2	Prostataspezifisches Antigen	4
1.3.3	Digital rektale Untersuchung	5
1.3.4	Stanzbiopsie der Prostata	6
1.4	TNM-Klassifikation	6
1.5	Gleason-Score	7
1.6	Resektionsränder	8
1.7	Risikostratifizierung nach D'Amico	9
1.8	Therapie des Prostatakarzinoms	9
1.8.1	Operative Therapie	9
1.8.2	Die offene radikale Prostatektomie	11
1.8.3	Die Roboter-assistierte Prostatektomie	11
1.8.4	Konservative Therapieverfahren	13
1.9	Funktionelle Ergebnisse	15
1.10	Clavien-Dindo Klassifikation	16
1.11	Onkologische Ergebnisse	17
2	Zielstellung	19
3	Patienten und Methodik	20
3.1	Patientenzahl und Untersuchungszeitraum	20
3.2	Datenerfassung und Auswertung	20
3.3	Statistik	22

4	Ergebnisse	23
4.1	Präoperative Daten	23
4.1.1	Alter zum Operationszeitpunkt	23
4.1.2	Body Mass Index	23
4.1.3	Prostatavolumen	23
4.1.4	Befund der digital rektalen Untersuchung	24
4.1.5	Präoperative Konzentration des Gesamt-PSA	24
4.1.6	Präoperative Konzentration des freien PSA	25
4.1.7	PSA-Ratio	25
4.1.8	Klinische Tumorstadien	26
4.1.9	Gleason-Score der Prostatabiopsie	26
4.1.10	Risikoklassifikation nach D'Amico	26
4.1.11	Abdominelle Voroperationen	27
4.1.12	Charlson Comorbidity Index	27
4.1.13	IIEF-5 Score präoperativ	28
4.2	Intraoperative Daten	28
4.2.1.	1 Operationsdauer	28
4.2.1.2	2 Lernkurvenvergleich der Operationszeiten	29
4.2.2	Intraoperativer Blutverlust	30
4.2.3	Perioperative Transfusionsrate	30
4.2.4	Nerverhaltende Operationen	30
4.2.5	Pelvine Lymphadenektomie	31
4.2.6	Rate der Operationsabbrüche bzw. Konversionen	31
4.3	Postoperative Daten	32
4.3.1	Stationäre Aufenthaltsdauer	32
4.3.2	Katheterverweildauer	32
4.3.3	Gleason-Score des Operationspräparates	32
4.3.4	Prostatagewicht	33
4.3.5	Histopathologische Tumorstadien	33
4.3.6	Nachsorgedauer	34
4.3.7	Postoperative tPSA-Konzentration	34
4.3.8	Status der chirurgischen Absetzungsränder	34
4.3.9	PSM-Rate in Abhängigkeit des pT-Stadiums	35
4.3.10	IIEF-5 Score postoperativ	35
4.3.11	Vorlagenverbrauch pro 24 Stunden	36

4.3.12	Clavien-Dindo Klassifikation	36
4.3.13	Rezidivrate	37
4.3.14	Adjuvante Therapie	37
4.3.15	Mortalitätsrate	37
4.4	Rezidivfreies Überleben	38
4.4.1	Rezidivfreie Überlebensraten beider Interventionsgruppen	38
4.4.2	BFS in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score	39
4.4.3	BFS in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium	40
4.4.4	BFS in Abhängigkeit vom tPSA-Wert	41
4.4.5	BFS in Abhängigkeit von der D'Amico Klassifikation	42
4.4.6	BFS in Abhängigkeit vom histopathologischen Tumorstadium	43
4.4.7	BFS in Abhängigkeit vom Resektionsrand	44
4.4.8	BFS in Abhängigkeit vom postoperativen Gleason-Score	45
4.5.	Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse	49
4.5.1	Univariate Cox-Regressions-Analyse	49
4.5.2	Multivariate Cox-Regressions-Analyse	52
5 Di	skussion	54
5.1	Präoperative Daten	54
	Präoperative DatenIntraoperative Daten	
5.2	•	55
5.2 5.2.1	Intraoperative Daten	5 5
5.2 5.2.1 5.2.2	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf	5 5
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf	555557
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf Postoperative Daten	55555759
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf Postoperative Daten Katheterverweildauer und Hospitalisierungsdauer	55575959
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2 5.3.3	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf Postoperative Daten Katheterverweildauer und Hospitalisierungsdauer Funktionelle Ergebnisse	555557595961
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2 5.3.3 5.4	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf Postoperative Daten Katheterverweildauer und Hospitalisierungsdauer Funktionelle Ergebnisse Komplikationsraten	555557596164
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2 5.3.3 5.4 5.4.1	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf Postoperative Daten Katheterverweildauer und Hospitalisierungsdauer Funktionelle Ergebnisse Komplikationsraten Onkologische Ergebnisse	55555959616464
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2 5.3.3 5.4 5.4.1 5.4.2	Intraoperative Daten Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate Operationszeiten, Lernkurvenverlauf Postoperative Daten Katheterverweildauer und Hospitalisierungsdauer Funktionelle Ergebnisse Komplikationsraten Onkologische Ergebnisse PSM-Raten, rezidivfreie Überlebensraten	55555959616467
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2 5.3.3 5.4 5.4.1 5.4.2 5.5	Intraoperative Daten	55555959616467
5.2 5.2.1 5.2.2 5.3 5.3.1 5.3.2 5.3.3 5.4 5.4.1 5.4.2 5.5 6 Lit	Intraoperative Daten	5555575961646773
Eidessta	Intraoperative Daten	555557596164677374

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation	7
Tabelle 2: Risikostratifizierung nach D'Amico	9
Tabelle 3: Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen	17
Tabelle 4: Patientenalter (Jahre) zum Operationszeitpunkt	23
Tabelle 5: BMI (kg/m²)	23
Tabelle 6: Prostatavolumen (ml)	24
Tabelle 7: Befund der digital rektalen Untersuchung	24
Tabelle 8: Präoperativer tPSA (ng/ml)	24
Tabelle 9: Präoperativer tPSA (<10, 10-20, >20ng/ml)	25
Tabelle 10: fPSA (ng/ml)	25
Tabelle 11: PSA-Ratio	25
Tabelle 12: klinische Tumorstadien (≤cT2a, cT2b, >cT2b)	26
Tabelle 13: Gleason-Score der Stanzbiopsie (<7, 7, >7)	26
Tabelle 14: D'Amico Risikoklassifikation (low-, intermdiate-, high risk Gruppe)	27
Tabelle 15: Abdominelle Voroperationen	27
Tabelle 16: Charlson Comorbidity Index (<1, 1, >1)	28
Tabelle 17: Erektile Funktion präoperativ (IIEF-5 Score: <17, 17-21, >21)	28
Tabelle 18: Operationsdauer (min)	29
Tabelle 19: Intraoperativer Blutverlust (ml)	30
Tabelle 20: Transfusionsrate	30
Tabelle 21: Nerverhaltende Operationen	31
Tabelle 22: Pelvine Lymphadenektomie	31
Tabelle 23: Rate der Operationsabbrüche bzw. Konversionen	31
Tabelle 24: Dauer des stationären Aufenthaltes (Tage)	32
Tabelle 25: Katheterverweildauer (Tage)	32
Tabelle 26: Postoperativer Gleason-Score (<7, 7, >7)	33
Tabelle 27: Prostatagewicht (g)	33
Tabelle 28: Histopathologische Tumorstadien (≤pT2c, pT3a, pT3b und pT4/N1)	34
Tabelle 29: Nachsorgedauer (Monate)	34
Tabelle 30: tPSA-Werte postoperativ (ng/ml)	34
Tabelle 31: Status der chirurgischen Absetzungsränder (R0/R1)	35
Tabelle 32: R1-Rate bezogen auf pT-Stadien	35
Tabelle 33: Erektile Funktion p.o. (IIEF-5 Score: <17, 17-21, >21)	36
Tabelle 34: Komplikationsrate nach der Clavien-Dindo Klassifikation (0-V)	37

Tabelle 35: BCR-Rate	37
Tabelle 36: Adjuvante Therapie	37
Tabelle 37: Mortalitätsrate	38
Tabelle 38: Durchschnittliche rezidivfreie Ein- und Zwei-Jahres Überlebensraten	39
Tabelle 39: BFS-Raten in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score	40
Tabelle 40: BFS-Raten in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium	41
Tabelle 41: BFS-Raten in Abhängigkeit vom präoperativen tPSA-Wert	42
Tabelle 42: BFS-Raten in Abhängigkeit von der D'Amico Klassifikation	43
Tabelle 43: BFS-Raten in Abhängigkeit vom histopathologischen Tumorstadium	44
Tabelle 44: BFS-Raten in Abhängigkeit vom Resektionsrand	44
Tabelle 45: BFS-Raten in Abhängigkeit vom postoperativen Gleason-Score	45
Tabelle 46: Univariate-Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage eines BCR	51
Tabelle 47: Univariate-/Multivariate-Cox-Regressionsanalyse präoperativer Variable	en
zur Vorhersage eines BCR	53
Tabelle 48: Univariate-/Multivariate Cox-Regressionsanalyse intra- und postoperative	ver
Variablen zur Vorhersage eines BCR	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lernkurven in Bezug auf die Operationsdauer (Minuten)	29
Abbildung 2: Rezidivfreies Überleben beider Interventionsgruppen	39
Abbildung 3: BFS bei präoperativem Gleason-Score <7	46
Abbildung 4: BFS bei präoperativem Gleason-Score =7	46
Abbildung 5: BFS bei präoperativem Gleason-Score >7	46
Abbildung 6: BFS bei klinischem Tumorstadium ≤cT2a	46
Abbildung 7: BFS bei klinischem Tumorstadium cT2b	46
Abbildung 8: BFS bei klinischem Tumorstadium >cT2b	46
Abbildung 9: BFS bei PSA-Wert <10 ng/ml	47
Abbildung 10: BFS bei PSA-Wert 10-20 ng/ml	47
Abbildung 11: BFS bei PSA-Wert >20 ng/ml	47
Abbildung 12: BFS der <i>low risk</i> Gruppe nach D'Amico	47
Abbildung 13: BFS der intermediate risk Gruppe nach D'Amico	47
Abbildung 14: BFS der high risk Gruppe nach D'Amico	47
Abbildung 15: BFS bei histopath. Tumorstadium ≤pT2a	48
Abbildung 16: BFS bei histopath. Tumorstadium pT3a	48
Abbildung 17: BFS bei histopath. Tumorstadium pT3b	48
Abbildung 18: BFS bei histopath. Tumorstadium pT4/N1	48
Abbildung 19: BFS bei R1-Resektion	48
Abbildung 20: BFS bei R0-Resektion	48
Abbildung 21: BFS bei postoperativem Gleason-Score <7	49
Abbildung 22: BFS bei postoperativem Gleason-Score =7	49
Abbildung 23: BES bei postonerativem Gleason-Score >7	49

Abkürzungsverzeichnis

BCR Biochemisches Rezidiv (Biochemical Recurrence)

Rezidivfreies Überleben (Biochemical Free Survival)

BMI Body Mass Index

BPH Benigne Prostatahyperplasie
CCI Charlson Comorbiditiy Index

CT Computertomographie

DRU Digital rektale Untersuchung

EAU European Association of Urology

HR Hazard Ratio

IIEF International Index of Erectile Function

ICIQ-SF International Consultation on Incontinence Questionnaire-

Short Form

IQR Interquartilsabstand (Interquartile Range)

KI Konfidenzintervall

LRP Laparoskopische radikale Prostatektomie

LUTS Symptome des unteren Harntraktes (Lower Urinary Tract

Symptoms)

MRT Magnetresonanztomographie

OR Odds Ratio

PCA Prostatakarzinom

PLND Pelvine Lymphadenektomie
PSA Prostataspezifisches Antigen

PSM Positiver chirurgischer Schnittrand (*Positive Surgical Margin*)
RARP Roboter-assistierte laparoskopische radikale Prostatektomie

RKI Robert Koch Institut

RR Relative Ratio

RRP Retropubische radikale Prostatektomie

SEM Standardabweichung (Standard Error of the Mean)

TRUS Transrektaler Ultraschall

Abstrakt

<u>Einleitung:</u> Die operative Therapie des Prostatakarzinoms hat in den letzten Jahren – zuletzt durch die Einführung und Verbreitung der Roboter-assistierten Prostatektomie (RARP) – einen stetigen Wandel erfahren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein Lernkurvenvergleich des relativ neuen Roboter-assistierten Verfahrens mit dem bereits seit vielen Jahrzehnten etablierten offenen Verfahren (RRP).

<u>Methodik:</u> Retrospektive *single surgeon* Lernkurven-Vergleichsanalyse von insgesamt 353 Patienten (232 RARPs vs. 121 RRPs), die von September 2008 bis August 2012 an der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin prostatektomiert wurden. Ein Vergleich des rezidivfreien Überlebens erfolgte anhand des log-rank Tests. Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv wurden anhand der Cox-Regressions-Analyse ermittelt.

Ergebnisse: Signifikante Unterschiede zugunsten der RARP zeigten sich hinsichtlich des intraoperativen Blutverlusts, der Transfusionsrate, des stationären Aufenthaltes, der Katheterverweildauer, der Gesamtkomplikationsrate sowie der postoperativen Kontinenzrate. Obwohl mit dem offenen Verfahren insgesamt kürzere Operationszeiten erreicht wurden, näherten sich die Operationszeiten mit zunehmender Operationserfahrung deutlich an. Keinen Einfluss hingegen schien die Wahl des Operationsverfahrens auf die postoperative erektile Funktion zu haben. Obwohl sich beide Verfahren hinsichtlich der Raten an tumorpositiven Schnitträndern nicht unterschieden, wiesen RRP-Patienten signifikant höhere rezidivfreie Überlebensraten auf. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse galten ein bioptischer Gleason-Score >7, die Tumorstadien pT3b und pT4 bzw. N1 sowie die RARP als Prognosefaktoren für ein biochemisches Rezidiv.

<u>Schlussfolgerung:</u> Neben den allgemein anerkannten Vorteilen der minimal invasiven Chirurgie deutet unsere Untersuchung auf potentielle Vorteile der RARP in Bezug auf das funktionelle Ergebnis sowie die Komplikationsrate hin. Mit der RRP hingegen konnte – trotz ungünstigerer Tumorcharakteristika – ein besseres onkologisches Ergebnis erzielt werden.

Abstract

<u>Purpose:</u> Surgical treatment for prostate cancer has continuously evolved over the last years – most recently with the introduction and dissemination of the Robotic Assisted Prostatectomy (RARP). The purpose of this work is to provide a learning curve comparison between the relatively new RARP and the Open Retropubic Prostatectomy (RRP) that has been established practice for many decades.

<u>Method:</u> retrospective single surgeon comparative study with a total of 353 Patients (232 RARPs vs. 121 RRPs) who underwent prostate surgery at the Department of Urology of the Charité – Universitätsmedizin Berlin between September 2008 and August 2012. Biochemical Recurrence Free Survival (BFS) was compared using the log-rank test. Biochemical Recurrence (BCR) predictor analysis was calculated using the Cox regression model.

<u>Results:</u> statistically significant differences in favor of RARP were demonstrated for estimated blood loss, transfusion rate, hospital stay, catheter time, complication rate and return to continence. Although shorter average operative times were achieved with the RRP, increased operative experience with the RARP reduced RARP operating times substantially, towards RRP average operative times. The recovery of erectile function did not appear to be impacted by the choice of procedures. Although PSM rates were similar among both procedures, BFS was higher among patients that underwent RRP. Gleason sum >7, tumor stage pT3b, pT4 and N1 as well as RARP were independent predictors of BCR.

<u>Conclusion:</u> Beyond the generally accepted advantages of minimal invasive surgery, our investigation outlines indicates potential benefits of RARP concerning complication rate and functional outcome. On the other hand a better oncological outcome was achieved with RRP despite less favorable tumor characteristics.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Prostatakarzinom (PCA) ist nach dem Bronchialkarzinom weltweit die Das zweithäufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Im globalen Vergleich unterliegen die Inzidenzraten des PCA jedoch deutlichen geographischen und ethnischen Unterschieden. Besonders hohe Inzidenzraten sind dabei in den westlichen Industrienationen wie Nordamerika, Australien und Neuseeland sowie den Ländern West- und Nordeuropas zu beobachten. Die niedrigsten Inzidenzraten dagegen weisen Länder Zentralasiens sowie Nordafrikas auf (1). In der Bundesrepublik Deutschland (BRD) ist das PCA – gefolgt von Bronchial- und kolorektalem Karzinom – mit gut 25% das häufigste Malignom des Mannes. Aufgrund der zunehmend alternden Bevölkerung sowie verbesserter diagnostischer Möglichkeiten ist die absolute Zahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren stetig gestiegen. Nach den aktuellsten Schätzungen des Robert Koch Instituts (RKI) erkranken derzeit jährlich über 70.000 Männer in der BRD an einem PCA (2). Das mediane Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei knapp 70 Jahren, wobei die Häufigkeit des PCA zunächst stark mit dem Alter zunimmt, im höheren Alter dagegen wieder leicht rückläufig ist. Nur selten sind Männer bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre. Die Inzidenzrate (je 100.000) bei den 50-54 Jährigen beträgt ca. 50, bei den 60-64 Jährigen bereits über 300. Der Gipfel der Inzidenz mit über 700 wird in der Altersgruppe der 70-74 Jährigen erreicht. In Anbetracht der aktuellen demographischen Entwicklung geht man davon aus, dass der Bevölkerungsanteil der über 60 Jährigen bis zum Jahr 2050 bei über 30% liegen wird (2). Dementsprechend ist auch in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der Anzahl Betroffener zu rechnen. Eine Besonderheit des PCA ist die erhebliche Diskrepanz zwischen Prävalenz sowie klinisch manifester Erkrankung, weshalb eine genaue Aussage zur Prävalenz des PCA nur schwer möglich ist. Laut einer Autopsie-Studie aus den USA wiesen jedoch bereits über 42% der Männer über 50 Jahre ein histologisch nachweisbares PCA auf (3). In Deutschland ist das PCA nach dem Bronchial- und Kolonkarzinom die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache des Mannes. So versterben in Deutschland jährlich etwa 12.000 Männer an den direkten Folgen des PCAs, was einer Zahl von gut 10% aller krebsbedingter Todesfälle entspricht. Trotz zunehmender Inzidenz ist die Mortalitätsrate in den letzten Jahren auf einem relativ konstanten Niveau geblieben (2). Dies ist neben verbesserten therapeutischen

Möglichkeiten insbesondere auf den zunehmenden Anteil früher Tumorstadien zurückzuführen (4). Die überwiegende Mehrheit der Tumore (knapp 80%) befindet sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem noch organbegrenzten (pT1-2) und somit potentiell heilbaren Stadium (2).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des PCA konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt werden. Man geht allerdings von einem sehr komplexen, multifaktoriellen Geschehen aus (5, 6). Obwohl zahlreiche Faktoren mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht werden, wurden bisher nur einige wenige identifiziert, die sicher mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Dazu zählen neben dem fortgeschrittenen Alter eine familiäre Häufung des PCA sowie die ethnische Zugehörigkeit (5, 6). Ein fortgeschrittenes Alter ist, wie bereits im vorherigen Abschnitt 1.1 beschrieben, der wohl wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines PCA. Auch der Zusammenhang einer PCA-positiven Familienanamnese mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko gilt als ausreichend gesichert. So verweist eine Metaanalyse von Johns et al. darauf, dass Männer mit einem betroffenen Familienangehörigen ersten Grades gegenüber der Normalbevölkerung einem mehr als zweifach erhöhten Risiko unterliegen, im Laufe ihres Lebens ein PCA zu entwickeln (7). Ferner konnte gezeigt Erkrankungsrisiko werden. dass das mit der Anzahl der betroffenen Familienangehörigen, der Enge des Verwandtschaftsgrades sowie bei frühem Erkrankungsalter der Betroffenen ansteigt (7, 8). Neben einer genetischen Prädisposition ist die familiäre Häufung des PCAs sicherlich auch auf gemeinsame sozioökonomische Einflüsse zurückzuführen. Auch ist davon auszugehen, dass Familienmitglieder Erkrankten Früherkennungsuntersuchungen gegenüber von aufgeschlossener sind (9).

Der Einfluss der ethnischen Abstammung auf das Erkrankungsrisiko zeigt sich sehr eindrucksvoll in einem Einwanderungsland wie den USA. Hier wiesen Afroamerikaner eine fast doppelt so hohe Inzidenzrate wie Kaukasier auf (230,8/100.000 vs. 142,8/100.000). Die mit Abstand niedrigsten Inzidenzraten (49,8/100.000) dagegen wurden bei US-Amerikanern asiatischer Herkunft beobachtet (10). Ursachen für diese Diskrepanzen sind nach wie vor unklar. Varianten verschiedener Chromosomenabschnitte wie beispielsweise 17q 21, die vermehrt bei Männern akfrikanischer Herkunft auftreten, werden weiterhin diskutiert (11).

Wie bereits In Abschnitt 1.1 erwähnt, unterliegt die Inzidenz des PCA starken geographischen Unterschieden. Dies ist neben genetischen Faktoren zum Großteil auf unterschiedliche diagnostische Möglichkeiten einzelner Länder und Regionen zurückzuführen. Allerdings geht man davon aus, dass auch sozioökonomische Faktoren, Umwelteinflüsse und insbesondere die Ernährung die Entstehung oder zumindest das Wachstum des PCA begünstigen. Bemerkenswerterweise zeigte sich, dass Männer aus Ländern Asiens – mit niedriger Inzidenzrate – deutlich häufiger an einem PCA erkranken, wenn sie in die USA auswandern (12, 13). Die Annahme, dass insbesondere eine fettreiche, fleischreiche und faserarme Ernährung ein PCA begünstigt, ist weiterhin umstritten (14, 15). Anders als zunächst angenommen, konnte in einer großen randomisiert kontrollierten Studie kein präventiver Effekt von Selen oder Vitamin E auf die Entstehung des PCA nachgewiesen werden (16). Hingegen gilt der präventive Effekt von Finasterid auf die Entstehung eines PCA als ausreichend gesichert (17). Eine Chemoprävention des PCA mit 5-alpha-Reduktase-Hemmern ist in Deutschland bisher allerdings nicht zugelassen (6). Der Einfluss zahlreicher weiterer Faktoren wie beispielsweise des Body Mass Index (BMI), lokal entzündlicher Prozesse, Vasektomie oder Diabetes Mellitus ist aufgrund unzureichender oder widersprüchlicher Datenlage weiterhin umstritten (6).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Früherkennung

Das PCA hat meist einen sehr langsamen natürlichen Verlauf. Mögliche Symptome wie Miktionsstörungen, Dysurie oder Hämaturie deuten auf ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium hin. Die überwiegende Mehrheit der PCA wächst ausgehend von der peripheren Zone, so dass es erst spät zu einer Kompression der Urethra kommt (18). Knochenschmerzen oder gar pathologische Frakturen deuten auf eine ossäre Metastasierung hin. Die PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung wird kontrovers diskutiert. Für eine PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung spricht, dass Tumore in einem frühen, noch organbegrenzten Wachstumsstadium potentiell heilbar sind. Ein früh erkannter Tumor kann so klein sein, dass ein schonendes Therapieverfahren angewandt werden kann. Andererseits kommt es zu einer erheblichen Überdiagnose: auch zahlreiche nichtbehandlungsbedürftige Tumore werden diagnostiziert. Ein großer Anteil der Patienten leidet dann an den Folgen und Nebenwirkungen einer Übertherapie sowie der psychischen Belastung, die eine Krebsdiagnose mit sich bringt (19, 20). Der

Nutzen der Operation bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil ist nicht unumstritten. So zeigte sich in der PIVOT-Studie (*Prostate Cancer Intervention vs. Observation Trial*) nach medianem *follow up* von 10 Jahren kein Überlebensvorteil für die Operation bei Patienten mit Niedrigrisiko-Konstellation. Ein signifikanter Überlebensvorteil für die operative Therapie hingegen wurde bei Patienten mit intermediärem bzw. hohem Risikoprofil beobachtet (21).

Es existieren zwei große prospektiv randomisierte PSA-Screening Studien, die zu widersprüchlichen Aussagen kommen. So zeigten die Zwischenergebnisse der ERSCP-Studie (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) aus dem Jahr 2012 mit einer Nachsorgedauer von durchschnittlich 11 Jahren, dass durch PSA-Screening die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben, signifikant um 20% gesenkt wurde (22). Im Gegensatz dazu konnte in der US-amerikanischen PLCO-Studie (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) bei einer Nachsorgedauer von bis zu 13 Jahren bisher kein Überlebensvorteil für das PSA-Screening nachgewiesen werden (23). Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) plädiert für eine ausführliche Patientenaufklärung über die Vor- und Nachteile des PSA-Screenings. Ferner spricht sie sich gegen das flächendeckende PSA-Screening aus und fordert einen differenzierten Einsatz des PSA-Tests unter Berücksichtigung des Lebensalters, der Lebenserwartung sowie des persönlichen Erkrankungsrisikos. Zur Früherkennung sollte die Messung des PSA-Werts kombiniert mit einer digital rektalen Untersuchung durchgeführt werden (24).Bildgebende Verfahren sind zur Früherkennung des Prostatakarzinoms dagegen ungeeignet, spielen aber eine bedeutende Rolle bei der Ausbreitungsdiagnostik (6).

1.3.2 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) wurde erstmals im Jahre 1979 beschrieben und ist mittlerweile einer der am häufigsten verwendeten Tumormarker in der Medizin (25). Das PSA ist eine Glykoprotein-Serinprotease, die in den Epithelzellen der Prostata gebildet wird und der Verflüssigung des Ejakulats dient. In geringer Menge kommt das PSA im Serum sowohl in freier (fPSA), als auch an alpha-1-Antichymotrypsin und alpha-2-Makroglobulin gebundener Form vor (26). Das PSA ist zwar organspezifisch, dagegen nicht tumorspezifisch. Der Wert korreliert positiv mit dem Alter und der Prostatagröße. Auch eine benigne Prostata Hyperplasie (BPH), eine entzündliche Prostataerkrankung sowie eine Manipulation an der Prostata, beispielsweise durch eine

digital rektale Untersuchung, Katheterisierung oder Koloskopie, können zu einer Erhöhung des PSA-Werts führen. Falsch niedrige PSA-Konzentrationen können dagegen unter antiandrogener Therapie z.B. mit Finasterid gemessen werden (27). Neben seiner diagnostischen Bedeutung ist der PSA-Wert ein wichtiger Parameter zum Therapiemonitoring und zur Nachsorge. Ferner ermöglicht der PSA-Wert in Zusammenschau mit anderen Parametern prognostische Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf (28). Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Häufigkeit eines Tumornachweises. Einen Grenzwert dagegen, bei dem die Häufigkeit eines PCA sprunghaft ansteigt, gibt es nicht. Ein einmalig gemessener PSA-Wert ist wenig aussagekräftig und sollte stets im Verlauf beobachtete Dennoch sollte laut Empfehlung der aktuellen Leitlinien werden. Berücksichtigung des PSA-Ausgangswertes sowie der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit – ab einem PSA-Wert von 4,0 ng/ml eine weitere Abklärung erfolgen. Bei Werten zwischen 2 und 4 ng/ml empfiehlt die Leitlinie eine jährliche Kontrolle (6). Der Grenzwert von 4 ng/ml ist nicht unumstritten. So zeigte sich in einer Studie von Thompson et al., dass trotz eines PSA-Werts von ≤4,0 ng/ml bei immerhin noch 15,2% der Männer Tumorgewebe in der Stanzbiopsie nachgewiesen wurde (29). Ein Absenken des PSA-Grenzwertes würde die Sensitivität zwar verbessern – allerdings auf Kosten der Spezifität sowie des positiven Vorhersagewertes. Folglich würde die Zahl unnötig durchgeführter Stanzbiopsien weiter zunehmen. Laut einer Metaanalyse beträgt bei einem PSA-Grenzwert von ≤4,0 ng/ml die Sensitivität 72,1% (66,7%-100%), die Spezifität 93,2% (63,1%-100%) und der positive prädikative Vorhersagewert 25,1% (17,0%-57,0%) (30). Um die Vorhersagegenauigkeit des PSA Werts zu verbessern, werden altersabhängige Grenzwerte, Anstiegsgeschwindigkeit des PSA sowie das Verhältnis von freiem PSA zu Gesamt-PSA (PSA-Ratio) herangezogen (31, 32).

1.3.3 Digital rektale Untersuchung

Die digital rektale Untersuchung (DRU) dient der Beurteilung von Prostatagröße, Konsistenz, Druckschmerz sowie Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut gegenüber der Prostata. Sie ist eine kostengünstige, leicht durchzuführende und wenig invasive diagnostische Maßnahme. Allerdings ist der Befund nicht unerheblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (33). Da eine Manipulation an der Prostata zu einem PSA-Anstieg führen kann, sollte die Blutentnahme zur PSA-Wert Bestimmung stets vor der DRU erfolgen. Laut den aktuellen S3-Leitlinien ist die DRU alleine nicht für die Früherkennung des PCA ausreichend und sollte stets in Kombination mit einer PSA-

Wert Messung erfolgen (6). Lediglich 18% aller diagnostizierten Prostatakarzinome werden unabhängig vom PSA-Wert, nur durch einen suspekten Tastbefund detektiert (34). Laut einer Metanalyse beträgt der positive Vorhersagewert der DRU für ein PCA lediglich 17,8% (5,0%-33,1%), die Sensitivität 53,2% (49,0%-69,2%) und die Spezifität 83,6% (18,0%-99,5%) (30).

1.3.4 Stanzbiopsie der Prostata

Indikation für eine Prostatabiopsie im Rahmen der Früherkennung ist ein karzinomverdächtiger Tastbefund sowie ein erhöhter PSA-Wert (6). In der Regel erfolgt die Biopsie transrektal unter Ultraschallkontrolle, kann aber auch bei palpatorisch suspekten Arealen digital gestützt erfolgen. Für eine aussagekräftige Beurteilung sollten laut Leitlinien zehn bis zwölf Stanzen entnommen werden. Die Entnahme muss dabei beidseits, nach einem festgelegten Schema aus Apex, Mitte sowie Prostatabasis erfolgen (6). Bei fast der Hälfte der Patienten kommt es nach der Biopsie zu einer Hämaturie oder Hämatospermie. Schwerwiegende Komplikationen wie Harnverhalt, Urosepsis oder Prostatitis treten dagegen nur in seltenen Fällen auf (<1%) (35). Bei einem bioptischen Gleason-Score ≥8 sowie bei Tumoren der Kategorie cT3/4 wird zur Therapieplanung eine weitere Ausbreitungsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) empfohlen. Zum Ausschluss oder zur Bestätigung von Knochenmetastasen sollte bei einem PSA-Wert ≥10 ng/ml eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Nur noch in seltenen Fällen erfolgt (PLND) Lymphadenektomie Beurteilung präoperativ eine pelvine zur des Lymphknotenstatus (6).

1.4 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des PCAs erfolgt wie in Tabelle 1 beschrieben gemäß der TNM-Klassifikation nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (36). Dabei werden Tumorausdehnung (T=Tumor), Lymphknotenbefall (N=Noduli), und Metastasen (M=Metastasen) beurteilt. Die Stadien pT1-2 N0 M0 beschreiben ein lokal begrenztes, die Stadien pT3-4 N0 M0 eine lokal fortgeschrittenes PCA. Finden sich Metastasen in den regionären Lymphknoten (N1-N3) oder Fernmetastasen (M1), spricht man von einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Karzinom (6). In Anlehnung an das TNM-System wird das mit dem Präfix "c" gekennzeichnete klinische Tumorstadium festgelegt. Die Stadieneinteilung des Tumors dient der Therapieplanung sowie der Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

	: TNM-Klassifikation
Тх	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer
1 1	Prostataoperation wegen BPH oder erhöhter PSA-Werte gefunden.
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5% des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5% des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
Т3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet ohne die
Tod	Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die
100	Samenblasen.
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert
17	(unverschieblich).
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen
INA	werden.
N0	Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
N1	Metastasen in den regionären Lymphknoten.
MO	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
М1а	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
M1b	Metastasen in den Knochen.
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

1.5 Gleason-Score

Der Gleason-Score wurde im Jahre 1966 von dem amerikanischen Pathologen Gleason entwickelt und hat sich in mehrfach modifizierter Form als das mittlerweile meist verwendete *grading* System des PCA durchgesetzt (37, 38). Der Gleason-Score dient der Beurteilung des histologischen Tumorwachstums. Dabei wird untersucht, wie stark der Tumor von seinem Ausgangsgewebe abweicht. Die Malignität des Tumors nimmt dabei mit zunehmender Entdifferenzierung zu. Man unterscheidet fünf verschiedene

Wachstumsmuster. Diese reichen von Gleason Grad 1 (gut differenziert) bis Gleason Grad 5 (schlecht differenziert). Aufgrund der histologischen Heterogenität und der Multilokalität des PCA werden innerhalb des Tumors verschiedene Areale beurteilt. Das flächenmäßig größte (primärer Gleason Grad) und das flächenmäßig zweitgrößte Wachstumsmuster (sekundärer Gleason Grad) werden zum Gleason-Score addiert. Kommt nur ein Wachstumsmuster vor, wird dieses doppelt gewertet. Es sind theoretisch Werte zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) möglich. Sind noch schlechter differenzierte Anteile, allerdings in einer geringeren Quantität vorhanden, wird dies als Tertiärmuster angegeben. Mit der Stanzbiopsie wird überwiegend die periphere Zone des Organs beurteilt. Tumoren mit Gleason Graden 1 und 2 kommen allerdings nahezu ausschließlich in der Transitionalzone der Prostata vor, so dass in der Prostatabiopsie ein minimaler Gleason von 6 (3+3) vergeben wird (38). Aufgrund des heterogenen und multifokalen Wachstums des PCA sowie unterschiedlicher Bewertung durch den Pathologen besteht oft eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Gleason-Score aus Biopsie und dem Operationspräparat. Dennoch ist der Gleason-Score ein wichtiger prognostischer Faktor mit therapeutischer Relevanz (39, 40).

1.6 Resektionsränder

Ergänzend zur TNM-Klassifikation erfolgt die Einteilung der chirurgischen Resektionsränder wie folgt:

Rx Resektionsrand nicht beurteilbar

R0 Tumorfreier Resektionsrand

R1 mikroskopisch tumorpositiver Resektionsrand

R2 makroskopisch tumorpositiver Resektionsrand

Die Absetzungsränder des Prostatektomiepräparates werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung farblich markiert. Erreicht Tumorgewebe die markierten Ränder, spricht man von einem positiven Schnitt- oder Absetzungsrand (PSM). Das Vorhandensein positiver Ränder gilt als ungünstiger Prognosefaktor und wird mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (41). Ein positiver Schnittrand kann – muss aber nicht Ausdruck eines fortgeschrittenen, kapselüberschreitenden Wachstums sein. Auch können positive Schnittränder durch unvollständige Resektion der Prostata oder durch Verletzung der Prostatakapsel während der Operation oder der pathologischen Aufarbeitung entstehen.

1.7 Risikostratifizierung nach D'Amico

Im Jahre 1998 stellte D'Amico ein Klassifikationssystem vor, das Patienten in Zusammenschau mit dem prätherapeutischen PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium sowie dem bioptischen Gleason-Score in verschiedene Risikogruppen bezogen auf das Risiko für ein biochemisches Rezidiv (BCR) einteilt (siehe Tabelle 2) (28). Unter Verwendung des eigenen Klassifikationssystems untersuchten D'Amico et al. in einer Studie mit über 2.000 Patienten, die sich bei klinisch lokalisiertem PCA einer operativen Therapie unterzogen, das biochemisch rezidivfreie Überleben (BFS). Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Risikogruppen: rezidivfreie 10 Jahres Überlebensraten beliefen sich für die *low risk-*, *intermediate risk-*, bzw. *high risk* Gruppe auf 83%, 46% respektive 29% (p<0,0001) (42).

Tabelle 2: Risikostratifizierung nach D'Amico

Risikogruppe	niedriges Risiko	intermediäres Risiko	hohes Risiko
PSA-Wert	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml
cT-Stadium	cT1-T2a	cT2b	≥cT2c
Gleason-Score	<7	7	>7

1.8 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Entscheidung für ein Therapieverfahren sollte gemeinsam mit dem Patienten, abhängig von den Tumorcharakteristika, Patientenalter, Begleiterkrankungen sowie den zu erwartenden Nebenwirkungen des einzelnen Verfahrens getroffen werden. Neben der operativen Therapie sind Strahlentherapie, Hormontherapie, *Active Surveillance* sowie *Watchful Waiting* gängige Therapieverfahren beim PCA (6).

1.8.1 Operative Therapie

In Deutschland werden jährlich schätzungsweise 29.000 radikale Prostatektomien durchgeführt (43). Die operative Therapie gilt als Standardverfahren beim lokal begrenzten PCA (6). Verschiedene offene wie auch minimal-invasive Operationsmethoden können bei der radikalen Entfernung der Prostata angewandt werden. Die offene Operation erfolgt meist über einen retropubischen (RRP), selten über einen perinealen Zugang. Bei den minimal-invasiven Verfahren unterscheidet man zwischen der konventionell laparoskopischen (LRP) und der Roboter-assistierten

laparoskopisch radikalen Prostatektomie (RARP). Allen Verfahren gemein ist das Ziel der vollständigen Entfernung der Prostata samt Kapsel, den Ampullen beider Samenleiter sowie beiden Samenblasen. Durch eine vesikourethrale Anastomose wird die Kontinuität des Harnabflusses nach Entfernung der Prostata wieder hergestellt. Zum Erhalt der postoperativen Kontinenz und insbesondere der Erektionsfähigkeit sollte – falls tumorchirurgisch möglich – ein Erhalt des neurovaskulären Bündels angestrebt werden (6). Je nach Risikoprofil des Tumors wird eine PLND zum exakten Tumorstaging durchgeführt. Da *low risk* Tumore nur ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen aufweisen (<2%), kann in diesem Fall auf eine PLND verzichtet werden (44). Sowohl die Aussagekraft als auch die Komplikationsrate korreliert mit dem Ausmaß der PLND und der Anzahl der entfernten Lymphknoten (45). Wird nach sorgfältiger Prüfung der Indikationsstellung eine PLND durchgeführt, so sollten mindestens zehn Lymphknoten entnommen werden (6).

Die deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt in den aktuellen S3-Leitlinien die radikale Prostatektomie als primäre Therapieoption für lokal begrenzte Tumore aller Risikogruppen (6). Diese Empfehlung basiert hauptsächlich auf den Ergebnissen einer klinisch randomisierten Studie, in der ein Vergleich der operativen Therapie mit einem palliativen Therapiekonzept (*Watchful Waiting*) erfolgte. In dieser Studie, mit einem follow up von 15 Jahren, zeigte die Operation bei lokal begrenzten Tumoren einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das tumorspezifische- als auch das Gesamtüberleben (46). Ein weiterer Vorteil der Operation liegt darin, dass durch das Operationspräparat ein exaktes Tumorstaging möglich ist, an dem sich die weitere Therapieplanung orientiert.

Der Nutzen der radikalen Prostatektomie beim lokal fortgeschrittenen PCA ist bei aktueller Studienlage nicht eindeutig zu klären (47). Dennoch lassen die derzeitigen Leitlinien eine Operation zu, ohne jedoch eine ausdrückliche Empfehlung auszusprechen (6). Eine Operation im lokal fortgeschrittenen Stadium ist durch akzeptable tumorspezifische bzw. Gesamtüberlebensraten zu rechtfertigen. Ergebnisse sind vergleichbar mit Strahlen- und Hormontherapie (48). Ferner ist zu bedenken, dass bis zu 30% der pT2 Tumore präoperativ zu hoch, als cT3 Tumoren eigestuft werden (48, 49). Diese Patienten könnten nachweißlich von einer Operation profitieren (46). Andererseits besteht durch die Operation ein erhöhtes Risiko für operationsbedingte Komplikationen und Langzeitfolgen wie Inkontinenz und Impotenz (47). Auch sind lokal

fortgeschrittene Tumore oft mit einer hohen PSM-Rate assoziiert (48). Im Falle eines PSM ist daher die Therapie mit der Operation nicht abgeschlossen, oft folgt eine weitere adjuvante Therapie. Hat der Tumor bereits Lymphknotenmetastasen gebildet, wird in der Regel palliativ behandelt. Eine Operation in Kombination mit einer Hormontherapie gilt in diesem Fall als mögliche Therapieoption (6).

1.8.2 Die offene radikale Prostatektomie

Trotz zunehmender Verbreitung der minimal invasiven Verfahren ist die offene RRP weiterhin die weltweit am häufigsten angewandte Operationsmethode (50). Für die RRP, welche bereits seit Jahrzehnten praktiziert wird, existieren im Vergleich zu den minimal invasiven Verfahren – insbesondere zur RARP – wesentlich mehr Langzeitstudien mit großen Kohorten.

Die erstmals beschriebene radikale Prostatektomie fand im Jahre 1905 statt und wurde über einen perinealen Zugang durchgeführt. Im Jahre 1945 erfolgte die erste Prostatektomie über einen retropubischen Zugang (51). Lange Zeit war die radikale Prostatektomie mit einer hohen Komplikationsrate – insbesondere einem hohen Blutverlust sowie hohen Raten an Impotenz und Inkontinenz – assoziiert. Anfang der 80er Jahre unterzogen sich weniger als 10% der Männer mit einem PCA einer operativen Therapie. Erst bessere Kenntnisse über wichtige anatomische Strukturen, wie das neurovaskuläre Bündel, den venösen Plexus und den urethralen Schließmuskel führten zu einer Verbesserung und Standardisierung der RRP. Im Jahre 1982 führten Walsh et al. erstmals eine nerverhaltende Prostatektomie durch (52).

Alternativ zum retropubischen Verfahren kann die offene Operation über einen perinealen Zugang erfolgen. Dies kann bei Patienten mit abdominellen Voroperationen oder sehr adipösen Patienten in Erwägung gezogen werden. Vorteile dieses Verfahrens sind ein geringerer Blutverlust sowie eine übersichtliche Darstellung des Operationsfeldes. Anders als bei der retropubischen Operation ist eine PLND über denselben Zugang nicht möglich. Auch besteht nach perinealer Operation ein erhöhtes Risiko für Stuhlinkontinenz (6).

1.8.3 Die Roboter-assistierte Prostatektomie

Das Roboter-assistierte Operationsverfahren basiert auf dem Konzept der "telepresence surgery" das in den 1960 Jahren von der US-Armee entwickelt und maßgeblich von der NASA (*National Aeronautics and Space Administration*)

vorangebracht wurde. Die Idee war, Soldaten bzw. Astronauten aus sicherer Entfernung operieren zu können (43). Die erste RARP wurde im Jahre 2000 von Binder et al. in Frankfurt durchgeführt (53). Mittlerweile hat sich die RARP als ein sicheres Operationsverfahren etabliert. Besonders in den USA erfreut sie sich großer Beliebtheit. So wurden bereits im Jahre 2007 mehr als die Hälfte aller radikalen Prostatektomien Roboter-assistiert durchgeführt (54). In Deutschland dagegen liegt der Anteil der RARP bei knapp 20% (43). Am weitesten verbreitet ist das DaVinci System (Intuitive, Sunnyvale USA), weshalb die Roboter-assistierte Prostatektomie umgangssprachlich auch als "DaVinci Prostatektomie" bezeichnet wird. Neben der Prostatektomie werden der Urologie unter anderem auch Zystektomien, Adrenalektomien Nephrektomien Roboter-assistiert durchgeführt (55). In der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte) erfolgte erstmals 2005 eine RARP und hat die LRP mittlerweile als minimal invasives Verfahren für die Prostatektomie abgelöst.

Anders als es der Begriff "Roboter" vermuten lässt, läuft die Operation nicht automatisiert ab. Es werden lediglich die Handbewegungen des Operateurs durch die Robotik-Einheit auf Instrumente im Körperinneren des Patienten übertragen und dabei optimiert. Der Operateur agiert an einer Konsole im Operationssaal neben dem Patienten im nichtsterilen Bereich. Ein Assistent arbeitet direkt am Operationstisch. Er wechselt bei Bedarf Instrumente und assistiert dem Operateur über zusätzliche Zugänge mit Sauger und Fasszange. Die RARP ist eine Weiterentwicklung der konventionell laparoskopischen Prostatektomie und kann wie diese über einen transperitonealen – wie die RARPs in der vorliegenden Untersuchung – oder einen extraperitonealen Zugang durchgeführt werden (6). Der Vorteil der RARP liegt in der dreidimensionalen Optik, die der Operateur durch den Einsatz zweier Kamerasysteme erhält. Ferner ist eine vielfache Vergrößerung des Operationsfeldes möglich. Die Instrumente lassen sich entsprechend dem menschlichen Handgelenk über ein Kugelgelenk in allen Freiheitsgraden bewegen. Zittern und ruckartige Bewegungen werden bei der Übertragung durch die "Roboterarme" herausgefiltert. Um möglichst entspannt und konzentriert arbeiten zu können, wird in einer ergonomischen Sitzhaltung mit aufgestützten Ellenbogen und Stirn gearbeitet. Die konventionelle LRP gilt als ein sehr anspruchsvoller Eingriff, der mit einer langen Lernphase verbunden ist. Dank der technischen Vorteile der RARP kann die Lernkurve im Vergleich zur LRP relativ schnell überwunden werden (56). Potentielle Vorteile im Vergleich zum offenen Verfahren sind

ein geringerer Blutverlust, eine schnellere Rekonvaleszenz mit kürzeren Hospitalisierungszeiten, ein geringerer Schmerzmittelbedarf sowie bessere kosmetische Resultate (57). Als Nachteil der RARP gilt neben dem fehlenden taktilen *feedback* und den längeren Operationszeiten der hohe Kostenfaktor. Zusätzlich zu den Anschaffungskosten von ca. zwei Millionen Euro sind mit jährlichen Wartungskosten von ca. 150.000 Euro sowie mit Materialkosten von weiteren 1.500 Euro pro Operation zu rechnen (43).

1.8.4 Konservative Therapieverfahren

Die Strahlentherapie ist wie die Prostatektomie beim lokal begrenzten PCA eine potentiell kurative Therapieoption (6). Obwohl keine randomisierten Vergleichsstudien vorliegen, scheint die Effektivität beider Therapieverfahren vergleichbar in Bezug auf das rezidivfreie Überleben (58). Die Bestrahlung erfolgt von außen (perkutane Strahlentherapie) oder durch radioaktives Material, das sonographisch gesteuert in die Prostata eingebracht wird (Brachytherapie). Bei letzterer unterscheidet man zwischen der LDR (Low Dose Rate) Brachytherapie, bei der radioaktive Seeds dauerhaft in der Prostata verbleiben und der HDR (High Dose Rate) Brachytherapie, bei der Strahlenquellen mit hoher Dosisrate über Hohlnadeln in die Vorsteherdrüse eingebracht und nach kurzer Zeit wieder entfernt werden (59). Für die Wirksamkeit der Strahlentherapie besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung. Allerdings steigt bei höherer Dosis auch das Risiko für strahlenbedingte Nebenwirkungen wie Zystitis, Diarrhoe, Impotenz und Inkontinenz (60). Dank der 3-D geplanten Konformationsstrahlentherapie und der Intensitäts-modulierten Radiotherapie ist es möglich, hoch dosierte Strahlung präzise zu applizieren und dabei umliegende Strukturen zu schonen und somit die Nebenwirkungsrate auf einem akzeptablen Niveau zu halten (61). Bei der Konformationsstrahlentherapie erfolgt die Bestrahlung in mehreren Ebenen. Sensible umliegende Strukturen werden durch Blenden, sogenannte Kollimatoren ausgespart. Die Intensitäts-modulierte Radiotherapie ermöglicht es, die Intensität der Strahlung innerhalb des Strahlenfelds zu modifizieren (61).

Weitere Anwendungsmöglichkeiten für eine Radiatio beim PCA sind in Form einer postoperativen (adjuvanten) Therapie sowie einer *Salvage*-Radiotherapie, beim Auftreten eines Rezidivs nach Prostatektomie gegeben (6).

Die Active Surveillance (aktive Überwachung) ist ein Therapiekonzept, das bei Patienten mit lokal begrenztem und wenig aggressivem Tumor in Betracht gezogen werden kann (6). Durch Hinauszögern oder gar Vermeiden der Therapie bei (noch-) nicht behandlungsbedürftigen Tumoren können Nebenwirkungen vermieden werden. Der Tumor wird im Verlauf engmaschig mittels PSA-Wert, DRU und Biopsie kontrolliert. Bei Anzeichen eines Tumorprogresses wird eine aktive Therapie eingeleitet (6). Nicht wenige Patienten empfinden diese Strategie jedoch als psychisch belastend und entscheiden sich bereits vorzeitig für eine aktive Therapie (62).

Abzugrenzen von der *Active Surveillance* ist das Therapiekonzept des *Watchful Waiting*. Hierbei handelt es sich um ein palliatives Verfahren, bei dem der Patient erst dann therapiert wird, wenn der Tumor Symptome zeigt Die Behandlung erfolgt symptomlindernd. Insbesondere alte und multimorbide Patienten mit geringer Lebenserwartung können von diesem Verfahren profitieren (6).

Die antiandrogene Therapie wird meist in einer palliativen Situation, wie etwa einem bereits metastasierten PCA angewandt. Sie kann aber auch ergänzend zur Radiatio in Form einer (neo-) adjuvanten Therapie bei lokal begrenzten Tumoren mittleren und hohen Risikoprofils zum Einsatz kommen (6). Die antiandrogene Therapie kann sowohl operativ durch Orchiektomie als auch medikamentös mittels GnRH-(Gonadotropin-Releasing-Hormon) Analoga, GnRH-Antagonisten oder Androgenrezeptorantagonisten erfolgen. Bedingt durch den Testosteronmangel kommt es unter Hormondeprivationstherapie zu zahlreichen Nebenwirkungen wie Hitzewallung, Gynäkomastie, Depression, erektiler Dysfunktion, Muskelabbau, Osteoporose und Anämie (6). Durch eine sogenannte intermittierende Hormontherapie kann durch therapiefreie Intervalle die Lebensqualität des Patienten verbessert und gleichzeitig das Auftreten der Hormonresistenz hinausgezögert werden. Umstritten ist, ob sich die intermittierende Therapie gegenüber der kontinuierlichen Therapie nachteilig auf die Überlebensrate auswirkt (63).

Die Chemotherapie nahm lange Zeit eine untergeordnete Rolle bei der Therapie des PCA ein. Mittlerweile kann sie palliativ, zur Behandlung des hormonresistenten PCA eingesetzt werden. Die Kombinationstherapie aus Docetaxel und Prednisolon zeigte eine Zunahme der Lebensqualität sowie Verlängerung der medianen Überlebenszeit – wenn auch nur um wenige Monate (64). Umstritten ist, ob die Chemotherapie bereits bei asymptomatischen oder aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils erst bei symptomatischen Tumoren eingeleitet werden soll (6). Allerneueste Behandlungs-

optionen für das metastasierte, kastrationsresistente PCA sind Enzalutamid (Androgenrezeptorantagonist) sowie Sipuleucel-T, bei dem es sich um einen immuntherapeutischen Krebsimpfstoff handelt (65).

Die Wirksamkeit alternativer Verfahren wie Kryotherapie, Hyperthermie oder hochintensiv fokussierter Ultraschall (HIFU) konnte bisher nicht ausreichend wissenschaftlich belegt werden, so dass von den Leitlinien aktuell noch keine Empfehlung für den Einsatz dieser Methoden ausgesprochen wird (6).

1.9 Funktionelle Ergebnisse

Die postoperative Lebensqualität ist eng mit dem Erhalt der Harnkontinenz sowie der erektilen Funktion verbunden (66, 67). Aufgrund der Früherkennungsuntersuchung werden immer jüngere und gesündere Patienten mit noch langer Lebenserwartung mit einem PCA diagnostiziert (68). Folglich spielt das funktionelle Ergebnis eine immer bedeutendere Rolle bei der Wahl des Therapieverfahrens. Erfreulicherweise konnten in den letzten Jahren – insbesondere durch die Etablierung der nerverhaltenden Operation – deutliche Fortschritte in Bezug auf das funktionelle Ergebnis erzielt werden (69).

Einerseits muss die Operation möglichst radikal, mit vollständiger Entfernung des Tumors erfolgen. Andererseits sollten wichtige anatomische Strukturen mit Bedeutung für das funktionelle Ergebnis geschont werden. Besteht bei fortgeschrittenen Tumorstadien durch den Erhalt des neurovaskulären Bündels ein hohes Risiko für einen Residualtumor, sollte dem Patienten laut S3-Leitlinien von einer nerverhaltenden Operation abgeraten werden (6). Im Gegensatz zu den europäischen EAU-Leitlinien (European Association of Urology), die klare Kontraindikationen für einen Nerverhalt vorsehen (cT3, cT2c oder bioptischer Gleason-Score >7), soll es hierzulande dem Patienten selbst überlassen werden, welches Risiko er für eine R1-Resektion bei Nerverhalt in Kauf nimmt (5, 6). Im Zweifel kann ein intraoperativer Schnellschnitt dem Operateur Auskunft darüber geben, ob ein Residualtumor zurückbleibt oder ob ein Nerverhalt zu verantworten ist.

Eine endgültige Aussage zur Überlegenheit eines der Verfahren in Bezug auf das funktionelle *outcome* kann aufgrund mangelnder randomisierter Studien nicht getroffen werden. Auch ein Vergleich mit bisher veröffentlichten Studienergebnissen ist nur bedingt möglich. So konnte man sich bisher nicht auf einheitliche Definitionen zu Kontinenz und Potenz einigen. Die Daten wurden je nach Studie auf unterschiedliche

Art und Weise, durch eine Vielzahl unterschiedlicher Fragebögen sowie durch Telefoninterviews oder persönliche Gespräche erhoben. Dabei besteht eine deutliche Diskrepanz bei der subjektiven Einschätzung des funktionellen Ergebnisses einerseits durch den Patienten, andererseits durch den behandelnden Arzt (70). Ferner sollte berücksichtigt werden, dass Kontinenz und Potenz oft erst nach und nach wiedererlangt werden, so dass eine Verbesserung der Ergebnisse noch nach bis zu zwei Jahren nach dem Eingriff möglich ist (71, 72). Neben der Erfahrung des Operateurs beeinflussen zahlreiche weitere Faktoren das funktionelle Ergebnis. Für die postoperative Kontinenz ist eine Schonung des urethralen Sphinkters, des Blasenhalses sowie des neurovaskulären Bündels sehr wichtig. Ungünstig dagegen wirken sich ein hohes Patientenalter, ein hoher BMI sowie vorbestehende LUTS (Symptome des unteren Harntraktes) aus (73, 74). Ausschlaggebend für die postoperative erektile Funktion sind ein möglichst bilateraler Nerverhalt, der präoperative Status der erektilen Funktion sowie das Patientenalter (75).

In der vorliegenden Arbeit dient der IIEF-5 Fragebogen (International Index of Erectile Function) zur Evaluation der erektilen Funktion. Definitionsgemäß liegt ab einer Gesamtpunktzahl von über 21 keine erektile Dysfunktion vor, eine Punktzahl zwischen 17 und 21 deutet auf eine milde, eine Punktzahl unter 17 auf eine moderate bis schwere erektile Dysfunktion hin. Die Kontinenz wurde anhand der Anzahl der pro 24 Stunden benötigten Vorlagen bewertet. (ICIQ-SF Fragebogen: International Consultation on Questionnaire Short Form). Patienten die Incontinence keine bzw. eine "Sicherheitsvorlage" pro 24 Stunden benötigten galten in der vorliegenden Arbeit als kontinent. Zwei benötigte Vorlagen deuteten auf eine leichte, mehr als drei Vorlagen auf eine schwere Inkontinenz hin.

1.10 Clavien-Dindo Klassifikation

Nachdem die Prostatektomie lange Zeit mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert war, gilt sie mittlerweile als sicheres Verfahren. Dennoch sind als mögliche Komplikationen Harnverhalt durch Harnröhren- oder Blasenhalsverletzung, Wundinfektion, Urinom, Lymphozele sowie tiefe Beinvenenthrombose zu nennen. Selten kommt es zu schweren Blutungen oder Verletzungen des Rektums (5). Von Komplikationen abgegrenzt werden in der vorliegenden Arbeit die Langzeitfolgen wie erektile Dysfunktion oder Inkontinenz. Es gibt in der Literatur bisher kein einheitliches Klassifizierungssystem für Komplikationen. Je nach Studie erfolgt die Einteilung in Früh-

oder Spätkomplikationen, *major oder minor* Komplikationen sowie in der vorliegenden Arbeit geschehen, nach der Clavien-Dindo Klassifikation (76). Diese wurde 1992 ursprünglich für die Erfassung der Komplikationen bei der laparoskopischen Cholezystektomie entwickelt und im Verlauf weiter modifiziert. Als Komplikation gilt dabei jede Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf. Um eine möglichst objektive Erfassung zu ermöglichen, wird die Art der Therapie die zur Korrektur der Komplikation erforderlich ist, bewertet. Je invasiver die Therapie, desto höher wird die Komplikation eingestuft. Die Einteilung erfolgt in fünf Schweregrade, die von Abweichungen des geplanten operativen Verlaufs, die keine Therapie erfordern (Grad1), bis zum Tode des Patienten (Grad 5) reichen (76).

Tabelle 3: Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen

Tabelle 3: Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen				
	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit			
	pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer,			
Grad I	endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie:			
Giau i	Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie; in			
	diese Gruppe fallen ebenfalls Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet			
	werden.			
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I			
Grad II	erlaubten Medikamenten.			
	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention			
Grad III	a in Lokalanästhesie			
	b in Allgemeinnarkose.			
	lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen) die			
Grad IV	Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht			
Grad IV	a Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse)			
	b Multiorganversagen.			
Grad V	Tod des Patienten.			
	leidet der Patient an einer Komplikation zum Zeitpunkt der Entlassung, so wird das			
"d"	Suffix "d" dem entsprechenden Grad angefügt. Diese Kategorie erfordert eine			
	Nachsorge des Patienten um den Verlauf vollständig zu evaluieren.			

1.11 Onkologische Ergebnisse

Aus onkologischer Sicht ist das Ziel der Operation die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern. Gelingt dies, ohne dass der Tumor bereits (Mikro-) Metastasen gebildet hat, gilt der Patient als geheilt. Ein PSM (R1-Resektion) dagegen wird mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (41). Laut aktueller S3-Leitlinie des PCA sollte bei pT3 R1 N0 eine adjuvante Radiatio durchgeführt werden. Bei pT2 R1 N0 kann sofort adjuvant bestrahlt werden oder frühzeitig bei PSA-Progress (6). Es gibt verschiedene Endpunkte zur Beurteilung des onkologischen Ergebnisses. Aufgrund des oft sehr langsamen Tumorprogresses des PCA ist eine sehr lange

Nachsorgedauer nötig, um Aussagen in Bezug auf das karzinomspezifische- bzw. Gesamtüberleben treffen zu können. Wie in der vorliegenden Arbeit werden häufig sogenannte Surrogatmarker wie das rezidivfreie Überleben oder die PSM-Raten als Qualitätskriterien für die onkologischen Ergebnisse herangezogen. Die Rezidivrate alleine, ohne Berücksichtigung der Nachsorgedauer ist hingegen wenig aussagekräftig, da mit der Nachsorgedauer auch das Risiko steigt, ein Rezidiv zu erleiden.

Entsprechend der interdisziplinären S3-Leitlinien wurde in der vorliegenden Arbeit ein biochemisches Rezidiv (BCR) als postoperativer Wiederanstieg des PSA-Werts auf ≥0,2 ng/ml definiert (6). Leider gibt es in der Literatur keinen einheitlichen Grenzwert für das BCR. Dieser variiert je nach Studie zwischen 0,1 und 0,4 ng/ml. Ein postoperativer PSA-Anstieg kann dabei entweder durch ein Lokalrezidiv und/oder eine Metastasierung bedingt sein und geht der klinischen Manifestation in der Regel um Jahre voraus (77). Die PSA-Verdopplungszeit, die Latenzzeit bis zum Auftreten des BCR sowie der Gleason-Score können dabei helfen, zwischen lokalem und systemischem Tumorprogress zu differenzieren. Persistiert der PSA-Wert nach der Operation, spricht dies eher für einen Residualtumor. Mögliche Therapieoptionen bei einem Rezidiv sind die *Salvage*-Radiatio oder die Hormontherapie. Auch ein zunächst abwartendes Verhalten ist möglich (6).

Ein weiterer onkologischer Qualitätsparameter ist die PSM-Rate. Diese sollte für organbegrenzte Tumorstadien möglichst gering ausfallen. Eine R1-Resektion im organbegrenzten Tumorstadium spricht entweder für eine unvollständige Exstirpation der Prostata, oder eine versehentliche Verletzung der Prostata während der Operation oder der histopathologischen Aufarbeitung. Für die Bestimmung des PSM benötigt es kein langes und aufwendiges *follow up*. Ergebnisse liegen zeitnah nach der Operation vor und haben therapeutischen Einfluss. Anderseits zeigte sich, dass die Art der histologischen Aufarbeitung maßgeblich Einfluss auf die R1-Rate haben kann (78).

2 Zielstellung

Im Vergleich zur offenen Prostatektomie, die schon seit Jahrzehnten praktiziert wird, ist die Roboter-assistierte Operation ein relativ neues Verfahren, das aber in den letzten Jahren stetig an Verbreitung und Akzeptanz gewonnen hat. Es ist bislang nicht geklärt, ob dieses neue, kostenintensive und in einigen Ländern bereits als Standard geltende Verfahren bezüglich onkologischer und funktioneller Ergebnisse vergleichbare Ergebnisse wie das offene Verfahren aufweist. Bessere Daten existieren hinsichtlich perioperativer Variablen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Patientenkohorte, die mit zwei verschiedenen Operationsverfahren von einem Operateur behandelt wurde, bezüglich onkologischer und funktioneller Ergebnisse sowie perioperativer Variablen wie der Komplikationsrate, der Operationszeit, der Dauer des stationären Aufenthalts, der Katheterverweildauer sowie des Blutverlusts zu untersuchen.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientenzahl und Untersuchungszeitraum

Die Studie umfasst insgesamt 353 Männer mit Prostatakarzinom, die im Zeitraum von September 2008 bis August 2012 an der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin radikal prostatektomiert wurden. 121 Patienten wurden mit dem offenen Verfahren über einen retropubischen Zugang operiert und werden im weiteren Verlauf der Arbeit als RRP-Patienten bezeichnet. 232 Patienten wurden mit dem minimal invasiven Roboter-assistierten Verfahren operiert und folgend als RARP-Patienten benannt. Alle Eingriffe wurden durch denselben Operateur durchgeführt (single surgeon Studie). Hierbei handelte sich jeweils um die ersten konsekutiven RRPs sowie RARPs. Fünf der Roboter-assistierten Eingriffe wurden abgebrochen bzw. auf das offene Verfahren konvertiert. Diese fünf Eingriffe wurden bei der Auswertung der intra- und postoperativen Daten nicht berücksichtigt.

3.2 Datenerfassung und Auswertung

Patientencharakteristika, Operationsdaten sowie histopathologische Befunde wurden retrospektiv der Patientenakte (Patientenaufnahmebogen, Operationsbericht, Pathologiebefund, Entlassungsbrief, Dokumentationen in der Patientenkurve) entnommen. Nachsorgedaten wurden anhand standardisierter Fragebögen wie dem IIEF-5 (International Index of Erectile Funktion) sowie dem ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form) erhoben. In der Regel erfolgte die Nachsorge 6 Wochen sowie 6 und 12 Monate postoperativ, dann jährlich im weiteren Verlauf. Fehlende Daten wurden anhand von Telefoninterviews mit den Patienten oder nach deren Einverständnis mit den weiterbehandelnden Urologen erhoben. Sämtliche Daten wurden in einer Tabelle des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2010 Version 14.0 erfasst und gespeichert. Für die Vergleichsanalyse der beiden Operationsverfahren wurden folgende Daten herangezogen:

Präoperative Daten:

- Patientenalter zum Operationszeitpunkt (Jahre)
- Body Mass Index (kg/m²)
- Prostatavolumen im TRUS (ml)

- Ausgangs-PSA-Konzentration (ng/ml) (s. Kapitel 1.3.2):
 - Gesamt-PSA (tPSA): <10, 10-20 und >20 ng/ml
 - Freies PSA (fPSA)
 - PSA Ratio (fPSA/tPSA)
- Befund der digital rektalen Untersuchung (s. Kapitel 1.3.3)
- Klinische Tumorstadien: cT1-T2a, cT2b und cT2c-T3 (s. Kapitel 1.4).
- Gleason-Score aus der Stanzbiopsie: <7, 7 und >7 (s. Kapitel 1.5)
- Risikoklassifikation nach D'Amico: *low-, intermediate-, high risk* (28) (s. Kapitel 1.7)
- Abdominelle Voroperationen
- Charlson Comorbidity Index (79): <1, 1 und >1
- IIEF-5: >21, 17-21 und <17 (s. Kapitel 1.9)

Intraoperative Daten:

- Intraoperativer Blutverlust (ml)
- Gesamtoperationsdauer (min): Hautschnitt bis Hautnaht
- Perioperative Transfusionsraten
- Nerverhalt: ein-/beidseitig; kein Nerverhalt:
 - ein Nerverhalt erfolgte hierbei in der Regel bei Patienten mit *low* und *intermediate risk* PCA und präoperativ vorhandener erektiler Funktion sowie nach individueller Abstimmung zwischen Operateur und Patient.
- Pelvine Lymphadenektomie:
 - Patienten mit *intermediate* und *high risk* PCA sowie mit intraoperativ suspekt erscheinenden Lymphknoten wurden in der Regel lymphadenektomiert
- Operationsabbruch bzw. Konversionsrate bei RARP

Postoperative Daten:

- Stationäre Aufenthaltsdauer (Tage)
- Katheterverweildauer (Tage)
- Prostatagewicht (Gramm)
- Histopathologische Tumorstadien: ≤pT2c, pT3a, pT3b, pT4 bzw. N1 (s. Kapitel 1.4)
- Gleason-Score des Operationspräparates: <7, 7 und >7 (s. Kapitel 1.5)
- Nachsorgedauer (Monate)
- Postoperativer tPSA-Wert (ng/ml): erstmalige Bestimmung nach frühestens 6 Wochen
- Status der Resektionsränder: R1/R0

- Status der Resektionsränder bezogen auf die einzelnen Tumorstadien
- IIEF-5 Score: >21, 17-21 und <17
- Vorlagenverbrauch pro 24 Stunden (aus ICIQ-SF): 0-1, 2 und >2
- Postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation (76): Grad I-V
 (s. Kapitel 1.10)
- Intra- postoperative Mortalitätsrate
- Rezidivrate (s. Kapitel 1.11).
- Adjuvante Therapie: Bestrahlung und/oder Androgendeprivation

3.3 Statistik

Der Vergleich kategorialer Variablen erfolgte anhand des Fisher's Exakt Test (eine Form des Chi-Quadrat Tests) und der kontinuierlichen Variablen mit dem Mann-Whitney U Test. Die rezidivfreien Überlebenszeiten wurden graphisch anhand von Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Ein statistischer Vergleich des rezidivfreien Überlebens beider Verfahren erfolgte mittels Kaplan-Meier Kurven mit dem log-rank Test. Die univariate sowie multivariate Cox-Regressions-Analyse diente der Identifikation von Prädikatoren in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv. Ein p-Wert von <0,05 gilt als statistisch signifikant. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 21).

4 Ergebnisse

4.1 Präoperative Daten

4.1.1 Alter zum Operationszeitpunkt

Tabelle 4 beschreibt die Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt. Das Alter der RRP- bzw. der RARP- Gruppe bewegte sich zwischen 48 und 74 Jahren respektive 48 und 76 Jahren. Bei einem Durchschnittsalter von jeweils 63,7 Jahren und einem medianen Alter von 65,0 bzw. 64,0 Jahren bestand kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Kohorten (Mittelwert p=0,985; Median p=0,867).

Tabelle 4: Patientenalter (Jahre) zum Operationszeitpunkt

	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	63,7 (6,5)	63,7 (6,0)	0,985
Median (IQR)	65,0 (60,0-68,5)	64,0 (59,0-69,0)	0,867
fehlend n (%)	0 (0)	0 (0)	

4.1.2 Body Mass Index

Der BMI der RRP- bzw. RARP-Gruppe lag zwischen 20 und 40 bzw. 19 und 39. Wie in Tabelle 5 beschrieben, unterscheiden sich die beiden Interventionsgruppen weder in Bezug auf die Mittelwerte (p=0,625), noch in Bezug auf die Medianwerte (p=0,946).

Tabelle 5: BMI (kg/m²)

	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	27,2 (4,0)	27,0 (3,4)	0,625
Median (IQR)	27,0 (25,0-29,0)	26,0 (25,0-29,0)	0,946
fehlend n (%)	1 (0,8)	3 (1,3)	

4.1.3 Prostatavolumen

Das Prostatavolumen wurde im Vorfeld der Operation durch einen transrektalen Ultraschall bestimmt. Für die RRP- bzw. RARP-Gruppe wurde ein durchschnittliches Prostatavolumen von 38,4 ml respektive 36,6 ml ermittelt. Das mediane Volumen betrug

33,5 ml bzw. 34,0 ml. Die Differenz der Prostatavolumina in beiden Gruppen zeigte keine Signifikanz (Mittelwert p=0,346; Median p=0,905) (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Prostatavolumen (ml)

,	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	38,4 (18,2)	36,6 (13,8)	0,346
Median (IQR)	33,5 (25,0-46,5)	34,0 (26,0-44,75)	0,905
fehlend n (%)	3 (2,5)	7 (3,1)	

4.1.4 Befund der digital rektalen Untersuchung

Wie in Tabelle 7 beschrieben, wurde im Vorfeld der Operation bei 37,2% der RRP-sowie bei 29,7% der RARP-Patienten ein suspekter Tastbefund erhoben. Somit hatten die RRP-Patienten einen signifikant höheren Anteil an suspekten Befunden (p=0,010).

Tabelle 7: Befund der digital rektalen Untersuchung

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
suspekt	45 (37,2)	69 (29,7)	114 (32,3)	
nicht suspekt	71 (58,7)	162 (69,8)	233 (66,0)	0,010
fehlend	5 (4,1)	1 (0,4)	6 (1,7)	

4.1.5 Präoperative Konzentration des Gesamt-PSA

Der Ausgangs tPSA-Wert der RRP- bzw. RARP-Gruppe zeigte Werte zwischen 0 und 62,4 ng/ml respektive 0 und 77,4 ng/ml. Bei vergleichbaren Durchschnittswerten (p=0,050) wurde für die RRP-Gruppe ein signifikant höherer medianer tPSA-Wert von 7,6 ng/ml gegenüber 6,2 ng/ml erhoben (p=0,012) (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Präoperativer tPSA (ng/ml)

	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	10,1 (9,1)	8,2 (7,0)	0,050
Median (IQR)	7,6 (5,4-11,3)	6,2 (4,4-9,7)	0,012
fehlend n (%)	0 (0)	0 (0)	

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, wies die überwiegende Mehrheit beider Operationsgruppen einen präoperativen tPSA-Wert <10 ng/ml auf. Dies galt für 70,2% der RRP- sowie 76,7% der RARP-Patienten. Nur bei wenigen Männern, so bei 8,3% der RRP- und 3,0% der RARP-Gruppe wurde ein tPSA-Wert von über 20 ng/ml gemessen.

Die Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen erreichten kein signifikantes Niveau (p=0,087).

Tabelle 9: Präoperativer tPSA (<10, 10-20, >20ng/ml)

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
<10	85 (70,2)	178 (76,7)	263 (74,5)	
10-20	26 (21,5)	47 (20,3)	73 (20,7)	0,087
>20	10 (8,3)	7 (3,0)	17 (4,8)	0,001
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

4.1.6 Präoperative Konzentration des freien PSA

RRP-Patienten hatten einen durchschnittlichen fPSA-Wert von 1,4 ng/ml und eine mediane fPSA-Konzentration von 1,0 ng/ml. Bei Patienten der RARP-Gruppe betrug die durchschnittliche fPSA-Konzentration 1,0 ng/ml, die mediane Konzentration 0,8 ng/ml. Bei vergleichbaren Mittelwerten wurde für die RRP-Gruppe ein signifikant höherer medianer fPSA-Wert beobachtet (Mittelwert p=0,071; Median p=0,024) (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: fPSA (ng/ml)

	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	1,4 (1,5)	1,0 (1,1)	0,071
Median (IQR)	1,0 (0,5-1,8)	0,8 (0,5-1,2)	0,024
fehlend n (%)	47 (38,8)	8 (3,4)	

4.1.7 PSA-Ratio

Wie in Tabelle 11 beschrieben, unterschieden sich beide Operationsgruppen nicht in Bezug auf die prozentuale Verteilung des PSA Ratio (fPSA/tPSA). Die Durchschnittswerte für RRP bzw. RARP betrugen 13,7 respektive 13,3 (p=0,626) Der mediane PSA-Quotient betrug 12,0 bzw. 12,4 (p=0,782).

Tabelle 11: PSA-Ratio

	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	13,7 (6,6)	13,3 (6,0)	0,626
Median (IQR)	Median (IQR) 12,0 (9,6-16,2)		0,782
fehlend n (%)	47 (38,8)	8 (3,4)	

4.1.8 Klinische Tumorstadien

Tabelle 12 zeigt die Verteilung beider Operationsgruppen in Bezug auf das klinische Tumorstadium. Hierbei zeigte sich bei der überwiegenden Mehrheit aller Patienten ein klinisches Tumorstadium von ≤cT2a. Insgesamt wies die RRP-Gruppe einen geringeren Anteil an ≤cT2a Tumoren auf (76,9% vs. 90,1%), dagegen einen deutlich höheren Anteil an cT2b Tumoren (9,1% vs. 4,7%) sowie an >cT2b Tumoren (13,2% vs. 4,7%). Die beiden Interventionsgruppen unterschieden sich statistisch signifikant hinsichtlich der Verteilung der klinischen Tumorstadien (p=0,005).

Tabelle 12: klinische Tumorstadien (≤cT2a, cT2b, >cT2b)

Tabolio 12. Nillioono Talliootaalon (=0124, 0125, 70125)				
n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
≤cT2a	93 (76,9)	209 (90,1)	302 (85,6)	
cT2b	11 (9,1)	11 (4,7)	22 (6,2)	0,005
>cT2b	16 (13,2)	11 (4,7)	27 (7,6)	0,000
fehlend	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,6)	

4.1.9 Gleason-Score der Prostatabiopsie

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der Patienten entsprechend ihres bioptischen Gleason-Scores. Die Unterschiede beider Interventionsgruppen waren signifikant (p=0,042), wobei RRP-Patienten im Vergleich zu den RARP-Patienten einen deutlich geringeren Anteil an Gleason-Score <7 (38,0% vs. 52,2%), dafür aber höhere Anteile an Gleason 7 (43,9% vs. 32,2%) und >7 (19,0% vs. 14,2%) aufwiesen.

Tabelle 13: Gleason-Score der Stanzbiopsie (<7, 7, >7)

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
<7	46 (38,0)	121 (52,2)	167 (47,3)	
7	52 (43,0)	76 (32,8)	128 (36,3)	0,042
>7	23 (19,0)	33 (14,2)	56 (15,9)	0,012
fehlend	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,6)	

4.1.10 Risikoklassifikation nach D'Amico

Tabelle 14 zeigt die Einteilung der Patienten entsprechend der D'Amico Risikoklassifikation. Die größte Gruppe bildete die *intermediate risk* Gruppe mit 40,5% der RRP- sowie 44% der RARP-Patienten. Deutliche Unterscheide zeigten sich in Bezug auf die Verteilung der *low risk* (26,4 % vs. 37,5%) sowie *high risk* Gruppe (32,2% vs. 17,2%). Die Unterschiede beider Verfahren erreichten ein statistisch signifikantes Niveau (p=0,009).

Tabelle 14: D'Amico Risikoklassifikation (*low-, intermdiate-, high risk* Gruppe)

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
low risk	32 (26,4)	87 (37,5)	119 (33,7)	
interm. risk	49 (40,5)	102 (44,0)	151 (42,8)	0,009
high risk	39 (32,2)	40 (17,2)	79 (22,4)	0,000
fehlend	1 (0,8)	3 (1,3)	4 8 (1,1)	

4.1.11 Abdominelle Voroperationen

Wie in Tabelle 15 beschrieben, unterschieden sich beide Operationsgruppen nicht signifikant in Bezug auf stattgefundene abdominelle Voroperationen (p=0,294). Bei 32,2% der RRP- sowie bei 38,4% der RARP-Patienten wurde bereits im Vorfeld der Operation ein abdomineller Eingriff durchgeführt.

Tabelle 15: Abdominelle Voroperationen

Tabelle 10. Abdominelle	o vereperationen			
n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
erfolgt	39 (32,2)	89 (38,4)	128 (36,3)	
oe.gt	00 (02,2)	00 (00, 1)	120 (00,0)	
nicht erfolgt	82 (67,8)	143 (61,6)	225 (63,7)	0,294
Thoric choige	02 (07,0)	140 (01,0)	220 (00,7)	0,254
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ieniena	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

4.1.12 Charlson Comorbidity Index

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Patienten in Bezug auf den CCI. Obwohl die überwiegende Mehrheit der Patienten keine wesentlichen Begleiterkrankungen aufwies (CCI <1), unterschieden sich beide Kohorten dennoch signifikant (p=0,047). Insgesamt wiesen die RRP-Patienten einen geringeren Anteil an CCI <1 (69,4% vs. 79,3%), dafür aber ein größeren Anteil an CCI >1 (12,4% vs. 5,6%) auf.

Tabelle 16: Charlson Comorbidity Index (<1, 1, >1)

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
<1	84 (69,4)	184 (79,3)	268 (75,9)	
1	22 (18,2)	35 (15,1)	57 (16,1)	0,047
>1	15 (12,4)	13 (5,6)	28 (7,9)	0,041
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

4.1.13 IIEF-5 Score präoperativ

Wie in Tabelle 17 beschrieben, litten bereits vor der Operation weit über die Hälfte der Männer an einer erektilen Dysfunktion: so bestand bei 30,6% der RRP- bzw. 25,4% der RARP-Patienten eine leichte erektile Störung (17-21 Pkt.), bei 27,3% vs. 30,2% eine mittlere bis schwere erektile Dysfunktion (<17 Pkt.). Lediglich bei 32,2% der RRP- bzw. 38,8% der RARP-Patienten bestand vor der Operation keine erektile Dysfunktion (>21 Pkt.). Die Unterschiede beider Interventionsgruppen erreichten kein statistisch signifikantes Niveau (p=0,261).

Tabelle 17: Erektile Funktion präoperativ (IIEF-5 Score: <17, 17-21, >21)

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=353	p-Wert
>21	39 (32,2)	90 (38,8)	129 (36,5)	
17-21	37 (30,6)	59 (25,4)	96 (27,2)	0,261
<17	33 (27,3)	70 (30,2)	103 (29,2)	3,231
fehlend	12 (9,9)	13 (5,6)	25 (7,1)	

4.2 Intraoperative Daten

4.2.1.1 Operationsdauer

Die Operationszeiten mit dem offenen bzw. dem minimal invasiven Verfahren betrugen zwischen 100 und 295 Minuten bzw. 120 und 484 Minuten. Bei einer durchschnittlichen Operationszeit von 159,7 respektive 236,7 Minuten und einer medianen Operationsdauer von 152,0 bzw. 220,0 Minuten, konnten für das offene Verfahren signifikant kürzere Operationszeiten verzeichnet werden. (Mittelwert p<0,0001; Median p<0,0001) (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Operationsdauer (min)

	RRP n=121	RARP n=227	p-Wert
Mittelwert (SEM)	159,7 (36,8)	236,7 (74,8)	<0,0001
Median (IQR)	152,0 (120,9-180,0)	220,0 (184,5-275,0)	<0,0001
fehlend n (%)	19 (15,7)	26 (11,5)	

4.2.1.2 Lernkurvenvergleich der Operationszeiten

Abbildung 1 zeigt die Lernkurven beider Verfahren in Bezug auf die Operationszeit. Der Lernerfolg des Operateurs wurde anhand der ersten 100 konsekutiven RRPs (4 Gruppen zu je 25 Fällen) sowie 200 RARPs (4 Gruppen zu je 50 Fällen) analysiert. Für das Roboter-assistierte Verfahren wurde ein stetiger Rückgang der Operationszeiten – insbesondere nach den ersten 50 Eingriffen beobachtet. Insgesamt konnte die mediane Operationszeit zwischen den ersten und letzten 50 Fällen von 315 auf 170 Minuten und somit um fast die Hälfte (46%) der Anfangszeit reduziert werden.

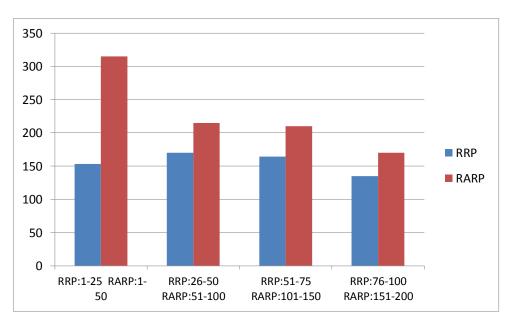


Abbildung 1: Lernkurven in Bezug auf die Operationsdauer (Minuten)

Beim offenen Verfahren wurde im Vergleich zu den ersten 25 Fällen (Median:153 min) im Verlauf zunächst ein leichter Anstieg der Operationsdauer beobachtet. Die mediane Operationsdauer der zweiten bzw. dritten Gruppe belief sich auf 170 min bzw. 164 min. Dennoch konnte die Operationsdauer während der letzten 25 Fälle im Vergleich zu den ersten 25 Eingriffen um 12% auf 135 Minuten gesenkt werden. Obwohl sich die medianen Operationszeiten im Verlauf der Lernkurve annäherten, wurden mit dem offenen Verfahren jeweils signifikant kürzere Operationszeiten erreicht (p<0,0001).

4.2.2 Intraoperativer Blutverlust

Tabelle 19 zeigt den geschätzten intraoperativen Blutverlust beider Operationsverfahren. Der Blutverlust belief sich bei RRP zwischen Werten von 100 und 900 ml und bei RARP zwischen 50 und 500 ml. Bei einem durchschnittlichen Blutverlust von 300,0 bzw. 211,1 ml und einem medianen Blutverlust von 250,0 respektive. 200,0 ml konnte der Blutverlust mit dem minimal invasiven Verfahren signifikant reduziert werden (Mittelwert p<0,0001; Median p<0,0001).

Tabelle 19: Intraoperativer Blutverlust (ml)

	RRP n=121	RARP n=227	p-Wert
Mittelwert (SEM)	300,0 (163,9)	211,1 (98,7)	<0,0001
Median (IQR)	250,0 (200,0-400,0)	200,0 (112,5-250,0)	<0,0001
fehlend n (%)	4 (3,3)	11 (4,8)	

4.2.3 Perioperative Transfusionsrate

Wie in Tabelle 20 beschrieben, wurde bei einem signifikant größeren Anteil der RRP-Patienten (4,1% vs. 3,1%) während der Operation oder im postoperativen Verlauf die Indikation zur Gabe von Blutkonserven gestellt (p<0,0001).

Tabelle 20: Transfusionsrate

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=348	p-Wert
erhalten	5 (4,1)	7 (3,1)	12 (3,4)	
nicht erhalten	97 (80,2)	218 (96,0)	315 (90,5)	<0,0001
fehlend	19 (15,7)	2 (0,9)	21 (6,0)	

4.2.4 Nerverhaltende Operationen

Bei einem Großteil beider Interventionsgruppen wurde nervschonend operiert. So erfolgte bei 66,1% der RRP- sowie 60,4% der RARP-Kohorte ein bilateraler Nerverhalt und bei 8,3% bzw. 12,8% zumindest ein unilateraler Nerverhalt. Bei 23,6% der RRP-sowie 26,4% der RARP-Patienten war eine Schonung des neurovaskulären Bündels dagegen nicht möglich. Unterschiede beider Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz (p=0,535) (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Nerverhaltende Operationen

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=348	p-Wert
unilateral	10 (8,3)	29 (12,8)	39 (11,2)	
bilateral	80 (66,1)	137 (60,4)	217 (62,4)	0,535
kein	31 (25,6)	60 (26,4)	91 (26,1)	0,000
fehlend	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	

4.2.5 Pelvine Lymphadenektomie

Wie in Tabelle 22 beschrieben, wurde bei einem deutlich größeren Anteil der RRP-Patienten (75,2% vs. 49,8%) eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt (p<0,0001).

Tabelle 22: Pelvine Lymphadenektomie

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=348	p-Wert
erfolgt	91 (75,2)	113 (49,8)	204 (58,6)	
nicht erfolgt	30 (24,8)	113 (49,8)	143 (41,1)	<0,0001
fehlend	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	

4.2.6 Rate der Operationsabbrüche bzw. Konversionen

Insgesamt fünf RARPs (2,2%) wurden abgebrochen bzw. auf das offene Verfahren konvertiert. Grund dafür war in vier Fällen (1,7%) eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung. In nur einem Fall (0,4%) erschwerte intraoperative Bedingungen. Obwohl bei den RRPs kein Operationsabbruch stattfand, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,170) (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Rate der Operationsabbrüche bzw. Konversionen

n (%)	RRP n=121	RARP n=232	gesamt n=453	p-Wert
ja	0 (0)	5 (2,2)	5 (1,4)	
nein	121 (100)	227 (97,7)	348 (98,6)	0,170
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

4.3 Postoperative Daten

4.3.1 Stationäre Aufenthaltsdauer

Der Krankenhausaufenthalt bei RRP dauerte zwischen 4 und 44 Tagen, bei RARP zwischen 3 und 36 Tagen. Bei einem durchschnittlichen stationären Aufenthalt der RRP- bzw. RARP-Patienten von 6,9 respektive 6,4 Tagen betrug der mediane Krankenhausaufenthalt für beide Verfahren jeweils 6,0 Tage. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden lediglich in Bezug auf die mediane Aufenthaltsdauer (Mittelwert p=0,212; Median p<0,001).

Tabelle 24: Dauer des stationären Aufenthaltes (Tage)

	RRP n=121	RARP n=227	p-Wert
Mittelwert (SEM)	6,9 (3,8)	6,4 (3,1)	0,212
Median (IQR)	6,0 (6,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	<0,0001
fehlend n (%)	1 (0,8)	5 (2,2)	

4.3.2 Katheterverweildauer

Der transurethrale Katheter wurde im Durchschnitt nach RRP 4,3 Tage und nach RARP 4,1 Tage belassen. Die mediane Katheterverweildauer betrug 4,0 bzw. 3,0 Tage. Bei vergleichbaren Mittelwerten (p=0,505) zeigte sich für die RRP-Gruppe ein signifikant höherer Medianwert (p=0,009) (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: Katheterverweildauer (Tage)

	RRP n=121	RARP n=227	p-Wert
Mittelwert (SEM)	4,3 (2,6)	4,1 (2,9)	0,505
Median (IQR)	4,0 (3,0-5,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,009
fehlend n (%)	3 (2,5)	9 (4,0)	

4.3.3 Gleason-Score des Operationspräparates

Wie in Tabelle 26 beschrieben, unterschieden sich die beiden Interventionsgruppen nicht signifikant in Bezug auf den postoperativen Gleason-Score (p=0,869). Bei der überwiegenden Mehrheit beider Interventionsgruppen wurde ein postoperativer Gleason-Score von 7 ermittelt. Diese Gruppe umfasste 61,2% der RRP- sowie 57,7% der RARP-Patienten. Bei 20,7% der RRP- und 23,8% der RARP-Patienten betrug der Gleason Wert <7, bei 16,5% respektive 15,9% dagegen >7.

Tabelle 26: Postoperativer Gleason-Score (<7, 7, >7)

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=348	p-Wert
<7	25 (20,7)	54 (23,8)	79 (22,7)	
7	74 (61,2)	131 (57,7)	205 (58,9)	0,869
>7	20 (16,5)	36 (15,9)	56 (16,1)	0,000
fehlend	2 (1,7)	6 (2,6)	8 (2,3)	

4.3.4 Prostatagewicht

Bei einem durchschnittlichen Prostatagewicht der RRP- bzw. RARP-Patienten von 55,0 g respektive 42,1 g und einem medianen Gewicht von 53,0 g bzw. 40,0 g hatte die RRP-Gruppe signifikant schwerere Organe (Mittelwert p<0,0001; Median p<0,0001) (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Prostatagewicht (g)

	RRP n=121	RARP n=227	p-Wert
Mittelwert (SEM)	55,0 (20,2)	42,1 (14,4)	<0,0001
Median (IQR)	53,0 (40,0-66,0)	40,0 (33,0-49,0)	<0,0001
fehlend n (%)	2 (1,7)	2 (0,9)	

4.3.5 Histopathologische Tumorstadien

Die ausführliche prozentuale Verteilung beider Interventionsgruppen entsprechend dem ist Tabelle 28 ZU histopathologischen Tumorstadium entnehmen. Beide Operationsverfahren unterschieden sich diesbezüglich statistisch signifikant (p<0,0001), wobei ein wesentlich geringerer Anteil der RRP-Patienten (52,9% vs. 70,0%) ein organbegrenztes Tumorwachstum (≤pT2c) aufwies. Bei 21,5% bzw. 16,7% der Patienten hatte der Tumor bereits die Prostatakapsel durchbrochen (pT3a), bei 8,3% respektive 5,7% hatte das Karzinom darüber hinaus die Samenblase infiltriert (T3b). Bei einem deutlich größeren Anteil der RRP-Kohorte hingegen (15,7% vs. 5,3%) infiltrierte der Tumor gar weitere Nachbarstrukturen oder es wurden Metastasen in den regionären Lymphknoten nachgewiesen (pT4 oder N1).

Tabelle 28: Histopathologische Tumorstadien (≤pT2c, pT3a, pT3b und pT4/N1)

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=248	p-Wert
≤pT2c	64 (52,9)	159 (70,0)	223 (64,1)	
рТ3а	26 (21,5)	38 (16,7)	64(18,4)	
pT3b	10 (8,3)	13 (5,7)	23 (6,6)	<0,0001
pT4 oder N1	19 (15,7)	12 (5,3)	31 (8,9)	
fehlend	2 (1,7)	5 (2,2)	7 (2,0)	

4.3.6 Nachsorgedauer

Die längste Nachsorge nach RRP bzw. RARP betrug 45 respektive 31 Monate. Wie in Tabelle 29 beschrieben, umfasste die Nachsorge der RRP-Patienten einen fast doppelt so langen Zeitraum von durchschnittlich 25,4 vs. 13,4 Monaten (p<0,0001). Auch in Bezug auf den Medianwert von 27,9 bzw. 12,5 zeigte sich ein signifikant höhere Wert für RRP (p<0,0001).

Tabelle 29: Nachsorgedauer (Monate)

Tabelle 23. Hadilborgedadel	(Monate)				
	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert		
Mittelwert (SEM)	25,4 (11,8)	13,4 (7,9)	<0,0001		
Median (IQR)	27,9 (7,0-34,0)	12,5 (7,0-19,0)	<0,0001		
fehlend n (%)	38 (31,4)	41 (18,1)			

4.3.7 Postoperative tPSA-Konzentration

Der durchschnittliche postoperative tPSA-Wert betrug 0,2 ng/ml nach RRP sowie 0,1 ng/ml nach RARP. Für die mediane PSA-Konzentration wurden Werte von 0,03 ng/ml respektive 0,02 ng/ml ermittelt. Die Differenz beider Kohorten erreichte kein signifikantes Niveau (Mittelwert p=0,842; Median p=0,785) (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: tPSA-Werte postoperativ (ng/ml)

	RRP n=121	RARP n=232	p-Wert
Mittelwert (SEM)	0,2 (0,7)	0,1 (0,8)	0,842
Median (IQR)	0,03 (0,003-0,04)	0,02 (0,008-0,04)	0,785
fehlend n (%)	45 (37,2)	53 (23,3)	

4.3.8 Status der chirurgischen Absetzungsränder

Nach histopathologischer Beurteilung der chirurgischen Absetzungsränder zeigte sich bei 29,8% der RRP- sowie bei 29,6% der RARP-Gruppe ein PSM. In 64,5% bzw. 68,7%

Fällen waren die Absetzungsränder tumorfrei (R0). Folglich unterschieden sich die Operationsverfahren nicht signifikant (p=0,132) (s. Tabelle 31).

Tabelle 31: Status der chirurgischen Absetzungsränder (R0/R1)

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=348	p-Wert
R0	78 (64,5)	156 (68,7)	234 (67,2)	
R1	36 (29,8)	67 (29,5)	103 (29,6)	0,132
fehlend	7 (5,8)	4 (1,8)	11 (3,2)	

4.3.9 PSM-Rate in Abhängigkeit des pT-Stadiums

Beide Interventionsgruppen zeigten bei einem Tumorstadium ≤pT2c vergleichbare R1-Raten. So bei 19% der RRP- gegenüber 18,4% der RARP-Patienten (p=1,000). Die genaue Verteilung der R1-Raten bezogen auf die einzelnen Tumorstadien ist Tabelle 32 zu entnehmen. Die jeweiligen Unterschiede beider Verfahren erreichten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 32: R1-Rate bezogen auf pT-Stadien

ı	Tabelle 32. IXT-IXALE DE				
	n (%)	RRP n=113	RARP n=221	gesamt n=334	p-Wert
	≤pT2c, R1	12/63 (19,0%)	29/158 (18,4%)	41/221 (18,6%)	1,000
	pT3a, R1	12/23 (52,2%)	20/38 (52,6%)	32/61 (52,5%)	1,000
	pT3b, R1	4/9 (44,4%)	9/13 (69,2%)	13/22 (59,1%)	0,384
	pT4/N1, R1	8/18 (44,4%)	9/12 (75,0%)	17/30 (56,7%)	0,141

4.3.10 IIEF-5 Score postoperativ

Da uns zur Analyse der postoperativen erektilen Funktion zu lediglich 62% (n=75) der RRP- sowie 72,8% (n=164) der RARP-Kohorte Nachsorgedaten vorlagen, wurde hierbei im Vergleich zum Ausgangskollektiv von einem kleineren Kollektiv ausgegangen. Bei einer überwiegenden Mehrheit, so bei 77,3% der RRP sowie bei 74,4% nach RARP bestand eine mittlere bis schwere erektile Dysfunktion (IIEF<17). Nur bei wenigen, darunter 13,3% der RRP- und 9,8% der RARP-Patienten bestand nach der Operation keine erektile Dysfunktion (IIEF>21). Tendenziell konnten mit der RARP bessere Ergebnisse erzielt werden ohne dabei jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen (p=0,298) (s. Tabelle 33).

Tabelle 33: Erektile Funktion p.o. (IIEF-5 Score: <17, 17-21, >21)

n (%)	RRP n=75	RARP n=164	gesamt n=239	p-Wert
<17	58 (77,3)	122 (74,4)	180 (75,3)	
17-21	7 (9,3)	26 (15,9)	33 (13,8)	0,298
>21	10 (13,3)	16 (9,8)	26 (10,9)	

4.3.11 Vorlagenverbrauch pro 24 Stunden

Auch die Analyse der postoperativen Kontinenz umfasste aufgrund unvollständiger Nachsorgedaten ein kleineres Patientenkollektiv (74 RRPs v. 171 RARPs) als das Ausgangskollektiv. Die überwiegende Mehrheit der Patienten, so 64,9% der RARP- und 79,0% der RARP-Patienten galten bei einem täglichen Verbrauch von 0-1 Vorlage ("Sicherheitsvorlage") als kontinent. Die übrigen Patienten benötigten täglich mindestens zwei Vorlagen und litten somit an leichter oder gar schwerer Belastungsinkontinenz. Die genaue Verteilung ist Tabelle 34 zu entnehmen. Beide Interventionsgruppen unterschieden sich signifikant (p=0,023), wobei ein deutlich größerer Anteil an RRP-Patienten (38% vs. 24,7%) an schwerer Inkontinenz litt (>2 Vorlagen/24h).

Tabelle 34: Anzahl benötigter Vorlagen p.o. pro 24h (0-1, 2, >2)

n (%)	RRP n=74	RARP n=171	gesamt n=245	p-Wert
<2	48 (64,9)	135 (79,0)	183 (74,7)	
2	8 (10,8)	18 (10,5)	26 (10,6)	0,023
>2	18 (24,3)	18 (10,5)	36 (14,7)	

4.3.12 Clavien-Dindo Klassifikation

Bei der überwiegenden Mehrheit beider Kohorten, so bei 56,2% der RRP- und 76,2% der RARP-Patienten kam es innerhalb der ersten 30 Tage zu keiner Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf. Die meisten Komplikationen erforderten keine Re-Intervention. Erst- bis zweitgradige Komplikationen traten bei 37,1% der RRP- und 15,4% der RARP-Patienten auf. Zu höhergradigen Komplikationen (Grad III–IV), die eine erneute Intervention erforderten, kam es bei 5,8% der RRP- sowie in 7,4% der RARP-Patienten. Eine genaue Übersicht der Verteilung der Komplikationen gibt Tabelle 35 wieder. Beide Interventionsgruppen unterschieden sich signifikant (p=0,0004), wobei RRP-Patienten eine höhere Gesamtkomplikationsrate, insbesondere I. und II. Grades aufwiesen.

Tabelle 34: Komplikationsrate nach der Clavien-Dindo Klassifikation (0-V)

n (%)	RRP n=121	RARP n=227	gesamt n=348	p-Wert
0	68 (56,2)	173 (76,2)	241 (69,3)	
I	28 (23,1)	24 (10,6)	52 (14,9)	
II	17 (14,0)	11 (4,8)	28 (8,0)	
III	4 (3,3)	11 (4,8)	15 (4,3)	0,0004
IV	3 (2,5)	6 (2,6)	9 (2,6)	
V	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
fehlend	1 (0,8)	2 (0,9)	3 (0,9)	

4.3.13 Rezidivrate

Zu 67,6% (n=8) der RRP- bzw. 81,5% (n=185) der RARP-Kohorte lagen uns Nachsorgedaten in Bezug auf ein biochemisches Rezidiv vor. Folglich wurde im Vergleich zum Ausgangskollektiv von einem kleineren Kollektiv ausgegangen. Hierbei wurde bei 7,4% der RRP- sowie bei 6,5% der RARP-Gruppe im Verlauf des *follow up* ein biochemisches Tumorrezidiv detektiert. Die beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Rezidivraten (p=0,794) (s. Tabelle 36).

Tabelle 35: BCR-Rate

n (%)	RRP n=82	RARP n=185	gesamt n=266	p-Wert
ja	7 (8,5)	18 (9,7)	25 (9,4)	0,824
nein	75 (91,5)	167 (90,3)	242 (90,6)	0,021

4.3.14 Adjuvante Therapie

Wie in Tabelle 37 beschrieben, wurde ein signifikant höherer Anteil der RRP-Patienten (37,6% vs. 21,3%) im postoperativen Verlauf einer adjuvanten Strahlen- oder Hormontherapie zugeführt (p=0,006).

Tabelle 36: Adjuvante Therapie

n (%)	RRP n=93	RARP n=178	gesamt n=271	p-Wert
erfolgt	35 (37,6)	38 (21,3)	73 (26,9)	0,006
nicht erfolgt	58 (62,4)	140 (78,7)	198 (73,1)	3,000

4.3.15 Mortalitätsrate

Nur ein Patient (1,2%) der RRP-Gruppe verstarb im Verlauf des *follow up*. Der Mann überlebte allerdings noch über ein Jahr postoperativ. Unklar ist, ob es sich dabei um

einen operationsbedingten oder tumorassoziierten Todesfall handelte. Die Mortalitätsrate beider Patientenkohorten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,309) (s. Tabelle 38).

Tabelle 37: Mortalitätsrate

n (%)	RRP n=83	RARP n=186	gesamt n=269	p-Wert
ja	1 (1,2)	0 (0)	268 (99,6)	0,309
nein	82 (98,8)	186 (100)	198 (73,1)	3,555

4.4 Rezidivfreies Überleben

4.4.1 Rezidivfreie Überlebensraten beider Interventionsgruppen

Abbildung 2 zeigt das rezidivfreie Überleben beider Interventionsgruppen. Die rezidivfreie Ein- bzw. Zwei-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach RRP 98,8% bzw. 93,7% und nach RARP 91,1% respektive 87,2% (s. Tabelle 39). Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit nach RRP betrug 39,9 Monate (95% KI: 37,85–42,00), nach RARP dagegen 28,0 Monate (95% KI: 26,60-29,44). Somit zeigte sich für die RRP-Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das biochemisch rezidivfreie Überleben (BFS) (log-rank p=0,038).

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Rezidiven sowie geringer Patientenzahl der einzelnen Untergruppen (stratifiziert nach Gleason-Score, tPSA, PSM, cT, pT und D'Amico) konnten für die Subgruppenanalyse weder durchschnittliche noch mediane rezidivfreie Überlebenszeiten ermittelt werden.

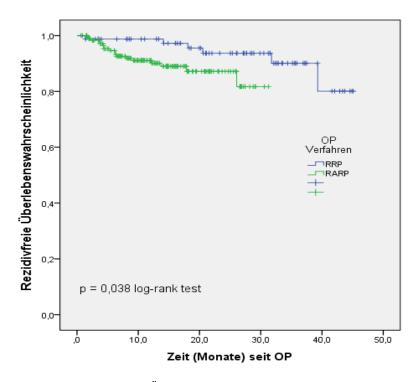


Abbildung 2: Rezidivfreies Überleben beider Interventionsgruppen

Tabelle 38: Durchschnittliche rezidivfreie Ein- und Zwei-Jahres Überlebensraten

	1 Jahr		2 Ja	log-rank	
	RRP	RARP	RRP	RARP	р
% (SEM)	98,8%	91,1%	93,7%	87,2%	0,038
76 (SLIVI)	(±0,012)	(±0,031)	(±0,023)	(±0,032)	0,036

4.4.2 BFS in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score

Abbildungen 3 bis 5 zeigen das rezidivfreie Überleben (BFS) der Patienten stratifiziert nach dem bioptischen Gleason-Score. Bei einem Gleason-Score <7 betrug die BFS-Wahrscheinlichkeit der RRP-Patienten sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren 100%. Für RARP betrug sie jeweils 93,7%. Das progressfreie Überleben beider Verfahren unterschied sich damit nicht wesentlich (log-rank p=0,160) (s. Tabelle 40).

Für RRP-Patienten mit Gleason-Score von 7 betrug die BFS-Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr 97,1%, nach zwei Jahren 93,4%. RARP-Patienten wiesen Ein- und Zwei-Jahresraten von 94,5% respektive 85,6% auf. Auch bei einem Gleason-Score von 7 unterscheiden sich die Verfahren nicht signifikant (log-rank p=0,461).

Die BFS-Wahrscheinlichkeit für RRP-Patienten mit Gleason-Score >7 betrug nach einem Jahr 100%, nach zwei Jahren noch 81,8%. Deutlich geringere BFS-Raten von 74,1 und 66,7% zeigten sich hierbei für die RARP-Kohorte (log-rank p=0,027).

Tabelle 39: BFS-Raten in Abhängigkeit vom präoperativen Gleason-Score

% (SEM)	1 Jahr		2 Ja	log-rank	
76 (GEIVI)	RRP	RARP	RRP	RARP	р
<7	100% (±0) 93,7%		100% (±0)	93,7	0,160
	10070 (±0)	(±0,027)	10070 (±0)	(±0,027)	
7	97,1%	94,5%	93,4%	85,6%	0,461
	(±0,028)	(±0,031)	(±0,046)	(±0,070)	
>7	100% (±0)	74,1%	81,8%	66,7%	0,027
21	100 /8 (±0)	(±0,093)	(±0,116)	(±0,109)	

4.4.3 BFS in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium

Abbildung 6 zeigt das BFS beider Operationsverfahren bei Patienten mit einem Tumorstadium ≤cT2a. Ein Jahr nach der Operation blieben 100% der RRP- sowie 90,9% der RARP-Patienten rezidivfrei. Zwei Jahre nach dem Eingriff ging man von einer BFS-Rate von 95,2% für RRP- bzw. 86,6% für RARP Patienten aus. Folglich zeigte sich ein deutlicher Vorteil der RRP in Bezug auf das BFS bei ≤cT2a (log-rank p=0,018). (s. Tabelle 41).

Für RRP-Patienten mit Stadium cT2b wurde sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren eine BFS-Wahrscheinlichkeit von jeweils 85,7% berechnet. Keiner der RARP-Patienten mit cT2b erlitt während des *follow up* ein Rezidiv. Folglich betrugen die BFS-Raten jeweils 100% (s. Abbildung 7). Dennoch unterschieden sich beide Verfahren nicht signifikant (log-rank p=0,285).

Die Ein- bzw. Zwei-Jahres BFS-Raten der RRP-Patienten mit Tumorstadium >cT2b betrugen 100% bzw. 88,9%. Für RRP-Patienten wurden sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren BFS-Raten von jeweils 85,7% ermittelt. Die BFS-Wahrscheinlichkeit

beider Interventionsgruppen unterschieden sich nicht signifikant (log-rank p=0,635) (s. Abbildung 8).

Tabelle 40: BFS-Raten in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium

% (SEM)	1 Jahr		2 Ja	log-rank		
/o (G 2)	RRP	RARP	RRP	RARP	р	
≤cT2a	100% (±0)	90,9%	95,2%	86,6%	0,018	
≤C12a	(±0,024)		(±0,033)	(±0,034)	0,010	
cT2h	85,7%	100% (±0)	85,7%	100% (±0)	0,285	
cT2b	(±0,132)	100 % (±0)	(±0,132)	100 % (±0)	0,203	
>cT2b	100% (±0)	85,7%	88,9%	_	0,635	
20120	100 % (±0)	(±0,132)	(±0,319)	_	0,033	

4.4.4 BFS in Abhängigkeit vom tPSA-Wert

Abbildung 9 zeigt die BFS-Wahrscheinlichkeit der Patienten mit einem präoperativen tPSA-Wert <10 ng/ml. Hierbei betrugen die Ein- und Zwei-Jahres BFS-Rate für RRP jeweils 100% und für RARP 92,8% bzw. 89,0%. Bei einem tPSA <10 ng/ml zeigte sich für RRP ein statistisch signifikanter BFS-Überlebensvorteil (log-rank p=0,016) (s. Tabelle 42).

Wie in Abbildung 10 ersichtlich, betrugen die Ein- bzw. Zwei-Jahres BFS-Raten der RRP-Patienten mit tPSA 10-20 ng/ml 94,1% bzw. 65,7%. Im Vergleich hierzu betrugen die BFS-Raten bei RARP 88,1% und 83,7%. Das progressfreie Überleben beider Verfahren unterschied sich damit nicht wesentlich (log-rank p=0,644).

Die nur sechs RRP-Patienten mit tPSA-Wert >20 ng/ml erlitten kein Rezidiv. Somit betrug die BFS Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren noch 100%. Einer der nur drei RARP-Patienten erlitt ein Rezidiv (33,3%) Die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit nach einem Jahr betrug nur 50%. Eine Zwei-Jahresrate konnte bei geringer Patientenzahl und zu kurzem *follow up* nicht bestimmt werden (log-rank p=0,144) (s. Abbildung 11).

Tabelle 41: BFS-Raten in Abhängigkeit vom präoperativen tPSA-Wert

% (SEM)	1 Jahr		2 Ja	log-rank		
70 (GEIVI)	RRP	RARP	RRP	RARP	р	
<10	100% (±0)	92,8%	100% (±0)	89,0%	0,016	
210	10070 (±0)	(±0,023)		(±0,035)	0,010	
10-20	94,1%	88,1%	65,7%	83,7%	0,644	
10-20	(±0,057)	(±0,056)	(±0,145)	(±0,068)	0,044	
>20	100% (±0)	50%	100% (±0)	-	0,144	
720	10070 (±0)	(±0,0354).	10070 (±0)		0,144	

4.4.5 BFS in Abhängigkeit von der D'Amico Klassifikation

Die BFS-Überlebenswahrscheinlichkeit der *low risk* RRP-Patienten betrug nach zwei Jahren noch 100%, bei RARP nach einem sowie nach zwei Jahren 95,1%. Sie unterschieden sich somit nicht signifikant (p=0,294) (s. Abbildung 12).

Auch bei Patienten mit *intermediate risk* Tumoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Operationsgruppen in Bezug auf das BFS (p=0,231). Dies betrug für RRP nach einem sowie nach zwei Jahren jeweils 96,9%. Für RARP-Patienten wurden Wahrscheinlichkeiten von 92,9% bzw. 86,5% berechnet (s. Abbildung 13).

Patienten mit *high risk* Tumoren wiesen jeweils die geringsten BFS-Raten auf, wobei sich signifikante Vorteile für RRP zeigten (p=0,013). Diese betrugen für RRP nach einem Jahr 100%, nach zwei Jahren noch 85,1%. Für die RRP-Patienten wurden Raten von 78,0% respektive 71,5% ermittelt (s. Abbildung 14).

Tabelle 42: BFS-Raten in Abhängigkeit von der D'Amico Klassifikation

% (SEM)	1 Jahr		2 Ja	log-rank		
70 (GEIVI)	RRP	RARP	RRP	RARP	р	
low risk	low risk 100% (±0)		100% (±0)	95,1%	0,294	
IOW IISK	10070 (±0)	(±0,028)	10070 (±0)	(±0,028)	0,204	
intermediate	96,9%	92,9%	96,9%	86,5%	0,231	
risk	(±0,031)	(±0,031)	(±0,031)	(±0,055)	0,231	
high risk	100% (±0)	78,0%	85,1%	71,5%	0,013	
High Hak	10070 (±0)	(±0,081)	(±0,08)	(±0,097)	0,010	

4.4.6 BFS in Abhängigkeit vom histopathologischen Tumorstadium

RRP-Patienten mit ≤pT2c wiesen eine BFS-Wahrscheinlichkeit sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren von 96,9% auf. Für RARP-Patienten betrug das BFS 94,1% bzw. 92,8% (s. Abbildung 15).

Für RRP-Patienten mit Tumorstadium pT3a ergaben sich BFS-Raten von 100% respektive 93,8% und für RARP 90,2% respektive 82,0%. Ein signifikanter Unterschied beider Operationsgruppen zeigte sich nicht (p=0,267) (s. Abbildung 16).

Die nur drei RRP-Patienten mit pT3b waren während des gesamten *follow up* allesamt rezidivfrei. Die Ein-Jahres BFS-Wahrscheinlichkeit betrug 100%. Deutlich geringere BFS-Raten – jedoch ohne statistische Signifikanz – von 80% bzw. 53,3% wiesen RARP-Patienten auf (p=0,257) (s. Abbildung 17).

Auch bei pT4 bzw. N1 zeigte das Operationsverfahren keinen signifikanten Einfluss auf das BFS (p=0,238). Die BFS-Raten der RRP-Patienten betrugen 92,9% und 82,5% nach einem bzw. zwei Jahren. Für RARP betrugen sie jeweils 64,8%. (s. Abbildung. 18).

Tabelle 43: BFS-Raten in Abhängigkeit vom histopathologischen Tumorstadium

% (SEM)	1 Jahr		2.	log-rank	
70 (GEIVI)	RRP	RARP	RRP	RARP	р
≤pT2c	96,9%	94,1%	96,9%	92,8%	0,095
=p120	(±0,031)	(±0,023)	(±0,031)	(±0,027)	0,000
рТ3а	100% (±0)	90,2%	93,8%	82,0%	0,267
	10070 (±0)	(±0,054)	(±0,061)	(±0,092)	0,207
nT3h	100% (±0)	80%	_	53,3%	0,257
pT3b	100 /8 (±0)	(±0,126)	_	(±0,233)	0,237
pT4/N14	92,9%	64,8%	82,5%	64,8%	0,238
pT4/N1	(±0,069)	(±0,165)	(±0,115)	(±0,165)	0,230

4.4.7 BFS in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Abbildung 19 zeigt die BFS-Wahrscheinlichkeit der Patienten mit tumorfreien Absetzungsrändern (R0). Für RRP betrugen die Ein- und Zwei-Jahres BFS Wahrscheinlichkeiten 98,0% respektive 90,2% und für RARP-Patienten jeweils 94,3%. Somit unterschied sich das BFS beider Verfahren nicht signifikant (log-rank p=0,794).

Bei RRP mit R1-Resektion betrugen die BFS-Raten nach zwei Jahren 100% und waren somit dem RARP mit BFS-Raten von 83,9% bzw. 73,9% signifikant überlegen (log-rank p=0,012) (s. Abbildung 20).

Tabelle 44: BFS-Raten in Abhängigkeit vom Resektionsrand

% (SEM)	1 Jahr		2 Ja	log-rank		
76 (GEIVI)	RRP	RARP	RRP	RARP	р	
R0	98,0%	94,3%	90,2%	94,3%	0,794	
KU KU	(±0,020)	(±0,023)	(±0,047)	(±0,023)	0,794	
R1	100% (±0)	83,8%	100% (±0)	73,9%	0,012	
IXI	100% (±0)	(±0,053)	100 % (±0)	(±0,072)	0,012	

4.4.8 BFS in Abhängigkeit vom postoperativen Gleason-Score

Abbildungen 21 bis 23 zeigen die BFS-Wahrscheinlichkeit der Patienten in Bezug auf den postoperativen Gleason-Score. Die BFS-Wahrscheinlichkeit der RRP-Patienten mit Gleason <7 betrug noch nach zwei Jahren 100%. Für RARP betrug sie sowohl nach einem als auch zwei Jahren 92,9% (log-rank p=0,253).

Signifikante Vorteile für RRP zeigten sich hingegen bei Patienten mit einem Gleason-Score von 7 (log-rank p=0,036). Hierbei wurden für RRP-Patienten BFS-Raten von 100% nach einem sowie 97,4% nach zwei Jahren ermittelt. Für RARP hingegen betrugen BFS-Raten 90,4% bzw. 85,0% (s. Tabelle 46).

Die geringsten BFS-Wahrscheinlichkeiten wiesen jeweils Patienten mit einem Gleason-Score >7 auf, ohne dass sich dabei statistisch signifikante Unterschiede ergaben (logrank p=0,561). Die BFS-Raten betrugen für RRP-Patienten nach einem bzw. nach zwei Jahren 92,3% bzw. 71,8%. Für RARP-Patienten hingegen 89,5% bzw. 82,0% (s. Abbildung 23).

Tabelle 45: BFS-Raten in Abhängigkeit vom postoperativen Gleason-Score

% (SEM)	1 Jahr		2 Ja	log-rank		
70 (OLIVI)	RRP	RARP	RRP	RARP	р	
<7	100% (±0)	92,9%	100% (±0)	92,9%	0,253	
<1	10070 (±0)	(±0,040)	10070 (±0)	(±0,040)	0,233	
7	1000/ (+0)	90,4%	97,4%	85,0%	0,036	
1	100% (±0)	(±0,032)	(±0,024)	(±0,050)	0,030	
>7	92,3%	89,5%	71,8%	82,0%	0,561	
<i>>1</i>	(±0,074)	(±0,057)	(±0,140)	(±0,089)	0,501	

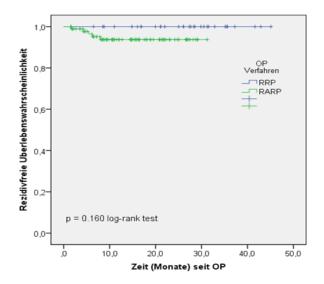


Abbildung 3: BFS bei präoperativem Gleason-Score <7

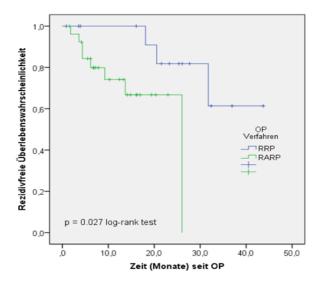


Abbildung 5: BFS bei präoperativem Gleason-Score >7

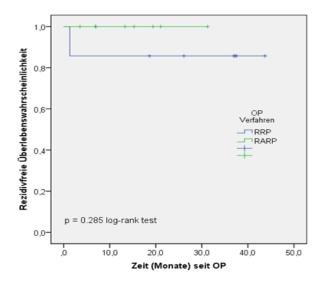


Abbildung 7: BFS bei klinischem Tumorstadium cT2b

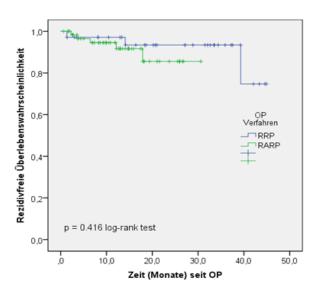


Abbildung 4: BFS bei präoperativem Gleason-Score =7

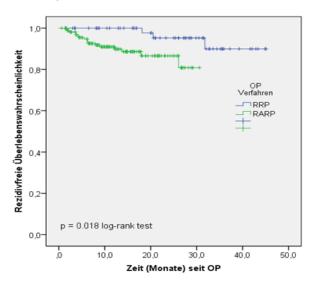


Abbildung 6: BFS bei klinischem Tumorstadium ≤cT2a

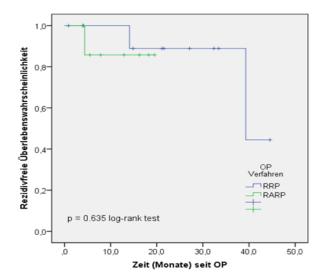


Abbildung 8: BFS bei klinischem Tumorstadium >cT2b

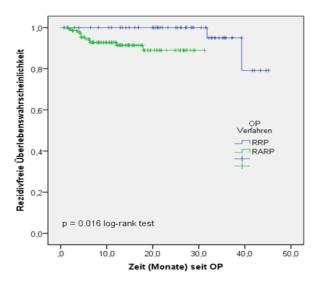


Abbildung 9: BFS bei PSA-Wert <10 ng/ml

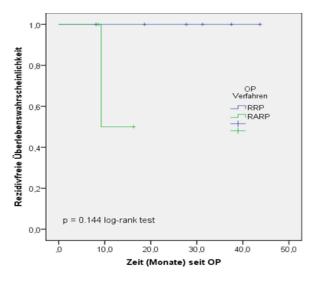


Abbildung 11: BFS bei PSA-Wert >20 ng/ml

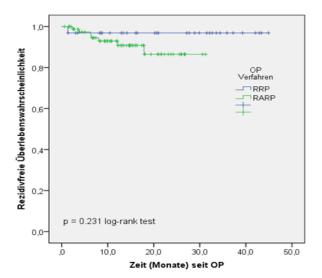


Abbildung 13: BFS der *intermediate risk* Gruppe nach D'Amico

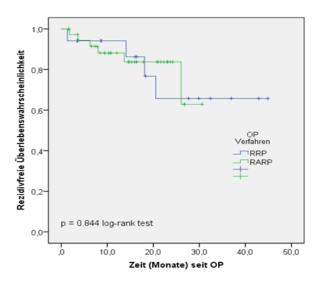


Abbildung 10: BFS bei PSA-Wert 10-20 ng/ml

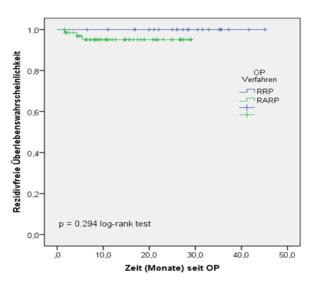


Abbildung 12: BFS der low risk Gruppe nach D'Amico

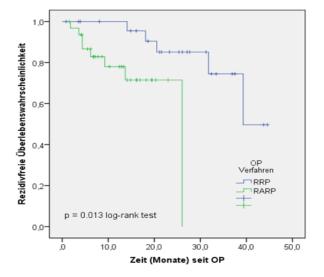


Abbildung 14: BFS der high risk Gruppe nach D'Amico

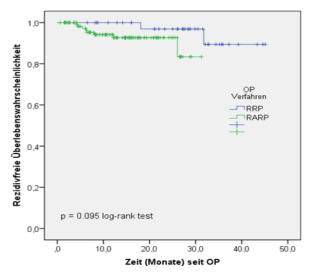


Abbildung 15: BFS bei histopath. Tumorstadium ≤pT2a

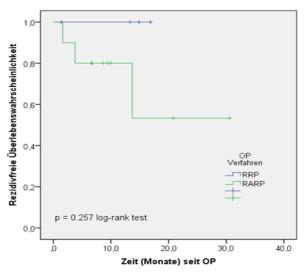


Abbildung 17: BFS bei histopath. Tumorstadium pT3b

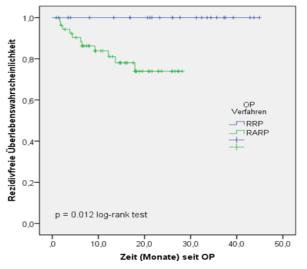


Abbildung 19: BFS bei R1-Resektion

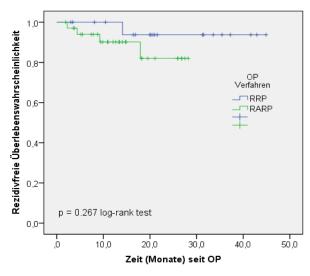


Abbildung 16: BFS bei histopath. Tumorstadium pT3a

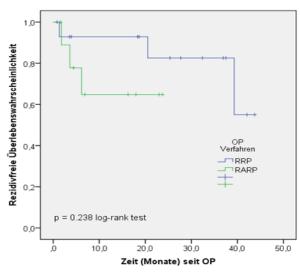


Abbildung 18: BFS bei histopath. Tumorstadium pT4/N1

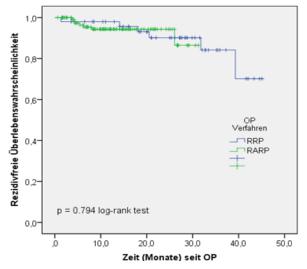
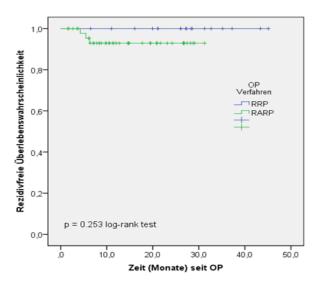


Abbildung 20: BFS bei R0-Resektion



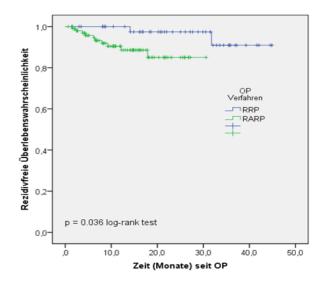


Abbildung 21: BFS bei postoperativem Gleason-Score <7

Abbildung 22: BFS bei postoperativem Gleason-Score =7

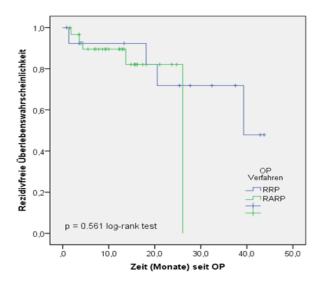


Abbildung 23: BFS bei postoperativem Gleason-Score >7

4.5. Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse

4.5.1 Univariate Cox-Regressions-Analyse

In der univariaten Cox-Regressions-Analyse (s. Tabellen 47) zeigten folgende Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivrate: präoperativer tPSA-Wert 10-20 ng/ml, bioptischer sowie postoperativer Gleason-Score >7, die Tumorstadien pT3b und pT4 bzw. N1 sowie die Wahl des Operationsverfahrens.

Das Risiko, einen Tumorprogress zu erleiden, war bei einem präoperativen PSA-Wert von 10-20 ng/ml fast dreimal so hoch (HR: 2,85; 95% KI: 1,25-6,48; p=0,013), wie bei

der Referenzgruppe (PSA-Wert <10 ng/ml). Lag der präoperative tPSA-Wert über 20 ng/ml, zeigte sich gegenüber der Referenzgruppe lediglich ein leicht erhöhtes Rezidivrisiko (HR: 1,26; 95% KI: 0,16-9,68), ohne statistische Signifikanz (p=0,600).

Auch ein Gleason-Score >7 aus Stanzbiopsie sowie Prostatektomiepräparat galten in der univariaten Analyse als Prädikatoren für ein biochemisches Rezidiv. Verglichen mit der Referenzgruppe (Gleason-Score <7) ergab sich für einen Gleason-Score über 7 aus der Stanze ein mehr als siebenfach erhöhtes Rezidivrisiko (HR: 7,18; 95% KI: 2,49-20,7; p<0,0001). Bei einem Gleason-Score >7 aus dem Prostatektomiepräparat war das Risiko noch gut fünffach erhöht (HR: 5,05; 95% KI: 1,36-18,76; p=0,016).

Bei pT3b bzw. pT4/N1 war das Risiko, in der univariaten Analyse einen Tumorprogress zu erleiden, um den Faktor 4,82 (95% KI: 1,32-17,66; p=0,017) bzw. um den Faktor 3,58 (95% KI: 1,27-10,07; p=0,001) größer, als bei der Referenzgruppe (≤pT2c). Im Gegensatz hierzu zeigte das Tumorstadium pT3a (HR: 1,42; 95% KI: 0,49-4,17; p=0,522) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs.

Im Vergleich zur niedrig Risiko Gruppe nach D'Amico war in der hoch Risiko Gruppe das Rezidivrisiko um mehr als das Sechsfache erhöht (HR: 6,60; 95% KI: 1,39-18,46; p=0,003). Für die Intermediate-Risiko Gruppe bestand bei einer HR von 2,20 (95% KI 0,58-8,30) kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko (p=0,245).

Die univariate Analyse wies ein mehr als dreifach höheres Rezidivrisiko (HR: 3,07; 95% KI: 1,01-9,28; p=0,048) für RARP als für RRP auf.

Tabelle 46: Univariate-Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage eines BCR

HR 95% KI		Р
		0,002
1,0	(Referenz)	
2,20	0,58-8,30	0,245
6,60	1,39-18,46	0,003
		0,058
1,0	(Referenz)	
2,85	1,25-6,48	0,013
1,26	0,16-9,68	0,600
		0,001
1,0	(Referenz)	
2,01	0,65-6,10	0,223
7,18	2,49-20,7	<0,0001
		0,691
1,0	(Referenz)	
0,601	0,11-6,48	0,621
1,504	0,60-7,55	0,514
		0,209
4.00	0.00.4.00	0.000
1,69	0,20-1,69	0,203
0,99	0,93-1,05	0,707
1,039	0,91-1,18	0,564
0,994	0,97-1,03	0,661
		0,025
1	(Referenz)	
1,96	0,55-0,95	0,300
5,05	1,36-18,76	0,016
		0,043
1	(Referenz)	
1,42	0,49-4,17	0,522
4,82	1,32-17,66	0,017
3,58	1,27-10,07	0,016
		0,154
1,81	0,81-4,05	0,148
		0,029
3,07	1,01-9,28	0,048
0,997	0,97-1,02	0,835
	1,0 2,20 6,60 1,0 2,85 1,26 1,0 2,01 7,18 1,0 0,601 1,504 1,69 0,99 1,039 0,994 1 1,96 5,05 1 1,42 4,82 3,58 1,81	1,0 (Referenz) 2,20 0,58-8,30 6,60 1,39-18,46 1,0 (Referenz) 2,85 1,25-6,48 1,26 0,16-9,68 1,0 (Referenz) 2,01 0,65-6,10 7,18 2,49-20,7 1,0 (Referenz) 0,601 0,11-6,48 1,504 0,60-7,55 1,69 0,20-1,69 0,99 0,93-1,05 1,039 0,91-1,18 0,994 0,97-1,03 1 (Referenz) 1,96 0,55-0,95 5,05 1,36-18,76 1 (Referenz) 1,42 0,49-4,17 4,82 1,32-17,66 3,58 1,27-10,07 1,81 0,81-4,05

4.5.2 Multivariate Cox-Regressions-Analyse

In den folgenden multivariaten Cox-Regressions-Analysen wurden die möglichen Wechselwirkungen verschiedener Variablen, die bereits in der univariten Analyse statistische Signifikanz aufwiesen, auf das Rezidivrisiko geprüft. Hierzu wurde ein Modell mit präoperativen (s. Tabelle 48) sowie mit intra-und postoperativen Variablen erstellt. (s. Tabelle 49). Die Einteilung nach D'Amico galt zwar in der univariaten Analyse als Prädiktor für ein BCR, wurde aber in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt, da die verschiedenen Variablen bereits einzeln repräsentiert waren. Der Status der Resektionsränder hingegen erreichte in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz, wurde aber in der multivariaten Analyse dennoch berücksichtigt, da er in zahlreichen anderen Arbeiten mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert wird.

In der multivariaten Analyse zeigte sich in Übereinstimmung zur univariablen Analyse ein präoperativer Gleason-Score >7 als Prädiktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs. Unabhängig von den anderen Parametern ergab sich hierbei ein 7,18-fach erhöhtes Rezidivrisiko (95% KI: 2,49-20,70; p=0,0003).

Des Weiteren zeigten sich das Tumorstadium pT3b (HR: 4,53; 95% KI 1,24-16,52; p=0,022) sowie pT4b bzw. N1 (HR: 5,54; 95% KI: 1,89-16,28; p=0,002) sowie das Roboter-assistierte Verfahren als unabhängige Prognosefaktoren für ein biochemisches Rezidiv. Wurde die Operation Roboter-assistiert durchgeführt, zeigte sich bei einer HR von 3,87 (95% KI: 1,23-12,18; p=0,021) ein fast 4-fach erhöhtes Rezidivrisiko gegenüber dem offenen Verfahren.

Tabelle 47: Univariate-/Multivariate-Cox-Regressionsanalyse präoperativer Variablen zur Vorhersage eines BCR

		Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
Variable	HR	95% KI	р	HR	95% KI	р	
Gleason präop.			0,001				
<7	1,0	(Referenz)		1,0	(Referenz)		
7	2,01	0,65-6,10	0,223	2,03	0,66-6,24	0,215	
>7	7,18	2,49-20,7	<0,0001	7,18	2,49-20,70	0,0003	
PSA präop.			0,058				
<10	1,0	(Referenz)		1,0	(Referenz)		
10-20	2,85	1,25-6,48	0,013	2,33	0,99-5,49	0,052	
>10	1,26	0,16-9,68	0,600	0,58	0,07-4,73	0,609	
klinisches T-Stadium			0,691				
≤T2a	1,0	(Referenz)		1,0	(Referenz)		
T2b	0,60	0,11-6,48	0,621	0,30	0,04-2,45	0,261	
>T2b	1,50	0,60-7,55	0,514	0,82	0,25-3,03	0,820	

Tabelle 48: Univariate-/Multivariate Cox-Regressionsanalyse intra- und postoperativer Variablen zur Vorhersage eines BCR

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse			
Variable	HR	95% KI	p	HR	95% KI	р
Gleason postop.			0,025			
<7	1	(Referenz)		1,0	(Referenz)	
7	1,96	0,55-0,95	0,300	1,84	0,50-6,70	0,358
>7	5,05	1,36-18,76	0,016	2,95	0,69-12,58	0,143
histopath. Tumorstadium			0,043			
≤T2c	1	(Referenz)		1,0	(Referenz)	
T3a	1,42	0,49-4,17	0,522	1,59	0,54-4,66	0,399
T3b	4,82	1,32-17,66	0,017	4,53	1,24-16,52	0,022
T4/N1	3,58	1,27-10,07	0,016	5,54	1,89-16,28	0,002
Absetzungsränder			0,154			
R1 vs. R0	1,81	0,81-4,05	0,148	1,08	0,44-2,64	0,873
Operationsverfahren			0,029			
RARP vs. RRP	3,07	1,01-9,28	0,048	3,87	1,23-12,18	0,021

5 Diskussion

Die operative Therapie des PCA ist ein aktuelles Thema in der Medizin und hat in den letzten Jahren – zuletzt durch die Einführung und Verbreitung der RARP – einen stetigen Wandel erfahren. Aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten sowie der Einführung der Früherkennungsuntersuchung kommen immer mehr Patienten für eine Operation in Frage. Die überwiegende Mehrheit der Tumore wird in einem noch frühen und somit durch eine Operation potentiell heilbaren Tumorstadium diagnostiziert (80). Auch werden immer jüngere Patienten diagnostiziert, die oft noch viele Jahre mit den möglichen Folgen einer Operation zu leben haben (68). Folglich werden immer mehr Patienten vor die Wahl gestellt, ob und mit welchem Verfahren sie sich operieren lassen sollen. Das am häufigsten angewandte Verfahren an der Charité Campus Mitte ist nach wie vor die offene Operationstechnik über einen retropubischen Zugang. Seit einigen Jahren wird alternativ hierzu auch das Roboter-assistierte Verfahren angeboten. Dieses hat mittlerweile die konventionell laparoskopische Prostatektomie als minimal invasives Verfahren an der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte abgelöst. Ein bisheriger Vergleich der verschiedenen Operationsverfahren ist nur bedingt möglich, da die aktuelle Datenlage ausschließlich auf nicht randomisierten Studien beruht. Auch in Zukunft ist wohl nicht mit klinisch randomisierten Studien zu rechnen, da Patienten nicht akzeptieren, nach dem Zufallsprinzip der einen oder anderen Gruppe zugeordnet zu werden. Ein Versuch von Tewari et al., die Patienten zu randomisieren, scheiterte an deren Ablehnung (81). Dennoch existieren mittlerweile zahlreiche Arbeiten – wenn auch mit teilweise sehr unterschiedlichem Studiendesign die beiden Operationstechniken miteinander vergleichen und für die Diskussion unserer Arbeit herangezogen werden konnten. Anders als in der vorliegenden Serie hingegen wurden bei der überwiegenden Mehrzahl bisher veröffentlichter Vergleichsarbeiten die Eingriffe durch mehrere Operateure mit unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt.

5.1 Präoperative Daten

Präoperative Patienten- und Tumorcharakteristika sind nicht nur ausschlaggebend für die weitere Therapieplanung, sondern lassen auch, wie beispielsweise der D'Amico Score, erste prognostische Aussagen zum weiteren Krankheitsverlauf zu (28). Voraussetzung für einen möglichst aussagekräftigen Vergleich zweier Therapieverfahren sind Interventionsgruppen mit vergleichbaren präoperativen

Charakteristika. Matching-Verfahren wie in manch anderen vergleichenden Studien wurden in der vorliegenden Arbeit nicht angewandt (82, 83). Unsere beiden Operationsgruppen unterschieden sich teilweise in Bezug auf die präoperativen Tumorcharakteristika, wobei die RRP-Gruppe eine deutlich schlechtere Ausgangslage aufwies. Da es sich bei der RARP um ein neues und ungewohntes Verfahren für den involvierten Operateur handelte, wurden insbesondere zu Beginn der RARP-Lernkurve die Patienten sehr sorgfältig selektiert. Patienten, bei denen erschwerende intraoperative Bedingungen zu erwarten waren, kamen zunächst nicht für eine RARP in Frage. Signifikant zu Gunsten der RARP fielen der Tastbefund, das klinische Tumorstadium, der bioptische Gleason-Score, die D'Amico Klassifikation sowie die medianen tPSA- und fPSA-Werte aus. Außerdem wiesen die RARP-Patienten eine deutlich geringere Rate an Begleiterkrankungen auf. In Bezug auf das durchschnittliche Patientenalter, den BMI, die PSA-Ratio, das Prostatavolumen, abdominelle Voroperationen sowie den präoperativen IIEF-5 Score unterschieden sich beide nicht signifikant. Gruppen hingegen Angaben zu den präoperativen Patientencharakteristika und den Tumorparametern bewegen sich im Bereich anderer Vergleichsstudien. Allerdings unterscheiden sich Studien teils erheblich in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien ihrer Patienten. So fanden in einigen Vergleichsanalysen lediglich Patienten mit klinisch lokal begrenzten Tumorstadien Berücksichtigung (84), andere Arbeiten hingegen untersuchten nur Patienten mit low und intermediate risk Tumoren (85).

5.2 Intraoperative Daten

5.2.1 Intraoperativer Blutverlust und Transfusionsrate

Unumstritten ist der Vorteil der minimal-invasiven Verfahren in Bezug auf den intraoperativen Blutverlust. Hierbei wird durch das Pneumoperitoneum ein "Tamponadeeffekt" erzeugt, der den venösen Plexus komprimiert. Des Weiteren können Venen einfacher dargestellt und folglich gezielt unterbunden oder verödet werden (86, 87). Wie zu erwarten, konnte in der vorliegenden Arbeit der durchschnittliche Blutverlust mit RARP signifikant reduziert werden (300 ml vs. 211 ml; p<0,0001). Obwohl die Werte in der Literatur zum intraoperativen Blutverlust teilweise erheblich variieren, zeigt sich in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen in sämtlichen Arbeiten ein statistisch signifikanter Vorteil für RARP (p<0,05) (81, 84, 86-

94). Die Werte für den durchschnittlichen Blutverlust für RARP bewegen sich dabei zwischen 50 ml und 329 ml und schließen unseren Wert (211 ml) mit ein (88, 93). Für das offene Verfahren bewegen sich die Durchschnittswerte zwischen 418 ml und 1200 ml und liegen bemerkenswerterweise alle über den unsrigen (300 ml) (89, 93). Eine aktuelle Metaanalyse verschiedener Vergleichsarbeiten zeigte, dass der Blutverlust bei RARP durchschnittlich um 582,77 ml geringer ausfällt als bei RRP (p<0,0001) (95). Damit fällt der Vorteil deutlicher zu Gunsten der RARP aus als in der vorliegenden Serie beobachtet. Beim intraoperativen Blutverlust handelt es sich lediglich um einen geschätzten Wert. Möglicherweise ist dies ein Grund für die große Diskrepanz der Werte in der Literatur. Ferner kann der Blutverlust neben der Erfahrung des Operateurs durch zahlreiche weitere Faktoren wie Operationsdauer, Erhalt des neurovaskulären Bündels, operativer Zugangsweg (intra- und extraperitoneal), BMI, und Größe der Prostata beeinflusst werden (86, 96).

Ein hoher Blutverlust ist mit einer erhöhten Rate an kardialen, renalen sowie respiratorischen Komplikationen assoziiert (97). Weitere Gründe, weshalb ein geringer Blutverlust anzustreben ist, sind der bessere postoperative Zustand des Patienten, eine verbesserte Sicht auf den Operationssitus sowie eine geringere Transfusionsrate (86). Obwohl die Gabe von Bluttransfusionen mittlerweile als relativ sicher gilt, sind Transfusionszwischenfälle sowie transfusionsassoziierte Infektionen nicht vollständig auszuschließen (86). Auch gibt es Hinweise dafür, dass die perioperative Gabe von Bluttransfusionen bei Tumorpatienten - möglicherweise durch einen noch nicht vollständig verstandenen immunsuppressiven Mechanismus – negative Auswirkung auf das Überleben hat (98). Der signifikant geringere Blutverlust bei RARP äußerte sich in unserer Arbeit in Form einer signifikant geringeren Transfusionsrate (4,1% vs. 3,1%; p<0,0001). Wie schon beim intraoperativen Blutverlust, fällt der Vorteil zu Gunsten der RARP in der Literatur deutlicher als in der vorliegenden Arbeit aus. Demnach erhalten laut Metaanalyse Patienten, die mit dem offenen Verfahren operiert werden, fast achtmal so oft eine Bluttransfusion wie Patienten nach RARP (OR: 7,55; 95% KI: 3,56-15,64; p<0,0001) (95).

In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen zeigte sich in allen herangezogenen Vergleichsarbeiten eine geringere Transfusionsrate für RARP (p<0,05) (81, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 93, 99-102). Bis auf wenige Ausnahmen erreichten die Vorteile der RARP dabei ein signifikantes Niveau (87, 89). Im Vergleich zu den anderen Arbeiten sind unsere Werte positiv einzuordnen. Angaben zum Roboter-assistierten Verfahren

bewegen sich in der Literatur zwischen 0% bis 17% (81, 89, 90). Für das offene Verfahren zwischen 2% und 67% (81, 89). Wie schon beim Blutverlust variieren die Werte in der Literatur sehr stark. Dies ist mit Sicherheit auf die unterschiedlichen Blutverluste sowie uneinheitliche Indikationsstellungen zur Gabe von Bluttransfusionen zurückzuführen. Die Indikationsstellung kann je nach Leitlinie oder je nach subjektiver Entscheidung des behandelnden Arztes (nach laborchemischen Werten oder klinischen Symptomen) erheblich variieren (102). Angaben zur Indikationsstellung finden sich in der Literatur allerdings nur selten.

5.2.2 Operationszeiten, Lernkurvenverlauf

Wie bereits in zahlreichen Studien beschrieben, ist auch in der vorliegenden Arbeit ein Rückgang der Operationsdauer mit zunehmender Operationserfahrung zu verzeichnen (103-105). Dabei wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass insbesondere bei der Mobilisierung der Samenblase, bei der Naht der urethrovesikalen Anastomose sowie speziell für RARP beim "Andockprozess" des Operationssystems eine Zeitersparnis zu verzeichnen ist (103, 104). Die Operationszeit zu Beginn der Lernkurve der RARP war deutlich länger als bei der offenen Operation. Allerdings war im Verlauf ein deutlicher Lernerfolg mit einem stetigen Rückgang der Operationszeiten zu beobachten. So konnte die mediane Operationsdauer zwischen den ersten 50 und den letzten 50 Fällen um fast die Hälfte (46%) von 315 Minuten auf 170 Minuten reduziert werden. Beim offenen Verfahren zeigten sich bereits initial sehr kurze Operationszeiten mit einer Dauer von 153 Minuten (Median). Folglich war lediglich ein Rückgang der medianen Operationsdauer um 12% von 153 Minuten auf zuletzt 135 Minuten zu verzeichnen. Obwohl sich die Operationszeiten beider Verfahren im Verlauf deutlich annäherten, zeigte sich bis zuletzt ein signifikanter Vorteil für das offene Verfahren (Gruppe IV: p<0,0001). Eine größere Fallzahl wäre notwendig, um den weiteren Verlauf der beiden Lernkurven verfolgen zu können. Unklar bleibt, ob die beiden Lernkurven bereits abgeschlossen sind, oder ob die Operationszeit weiter verkürzt werden kann und so möglicherweise eine weitere Annäherung der beiden Operationszeiten zu beobachten wäre. Auch darf beim Vergleich der vorliegenden Operationszeiten nicht außer Acht gelassen werden, dass Patienten der RRP-Kohorte deutlich ungünstigere Tumorcharakteristika aufwiesen. Dementsprechend wurde bei einem signifikant höheren Anteil dieser Patienten eine mit zusätzlichem Zeitaufwand verbundene PLND durchgeführt (75,2% vs. 49,8%; p<0,0001). Auch ein nervschonendes Operieren wird in der Regel mit einer verlängerten Operationszeit assoziiert, jedoch unterschieden sich

beide Gruppen diesbezüglich nicht signifikant (74,4% vs. 73,2% p=0,535). In der Literatur fehlen oft Angaben dazu, ob eine PLND oder ein Nerverhalt durchgeführt wurde. Auch wird die Operationszeit teilweise unterschiedlich definiert (z.B. mit oder ohne "Andockzeit" bei RARP).

Ein ähnlicher Verlauf der RARP-Lernkurve, allerdings bei geringerer Fallzahl von 150 Fällen, ist in der Arbeit von Zorn et al. zu beobachten (103). Hier ist eine deutliche Verbesserung der durchschnittlichen Operationszeit von anfänglich 343 Minuten (Gruppe I; n: 1-50) auf 247 Minuten (Gruppe III; n: 101-150) zu beobachten (p<0,001). Wie auch in unserer Arbeit wird die Operationsdauer als Zeit ab dem ersten Hautschnitt bis zur Hautnaht (inklusive des "Andockens" des Robotersystems und Einbringen der Trokare) definiert. Angaben zu PLND sowie Nerverhalt fehlen (103).

Ebenfalls ein deutlicher Lerneffekt für RARP ist in einer Arbeit aus Taiwan von Ou et al. zu beobachten. Hier ist eine signifikante Abnahme der Operationsdauer von anfänglich durchschnittlich 207,7 Minuten (Gruppe I; n: 1-50) auf 145,9 Minuten (Gruppe IV; n: 151-200) zu verzeichnen (p<0,0001). Ou et al. berücksichtigen dabei allerdings lediglich die Konsolendauer (ohne "Andockphase" des Robotersystems), wodurch die im Vergleich zu unserer Arbeit geringeren Operationszeiten zu erklären sind. Auch erfolgte bei deutlich weniger Patienten, nämlich knapp der Hälfte, ein Nerverhalt (104).

Angaben anderer aktueller Vergleichsarbeiten variieren je nach Erfahrung des Operateurs, Definition der Operationszeit und erfolgter PLND zwischen 127 und 318 Minuten bei RRP sowie zwischen 185 bis 253 Minuten bei RARP (84, 90, 106). Im Vergleich hierzu erscheinen unsere Ergebnisse sowohl für RRP mit durchschnittlich 159,7 Minuten, als auch für RARP mit durchschnittlich 236,7 Minuten durchaus akzeptabel (p<0,0001). Übereinstimmend mit unseren Beobachtungen deutet ein Großteil der Studien auf Vorteile zu Gunsten des offenen Verfahrens hin (82, 84, 88, 90, 91, 105, 106). Lediglich eine Arbeit von Gainsburg et al. wies mit 174 vs. 318 Minuten (p<0,05) signifikant kürzere Operationszeiten zu Gunsten des Roboter-assistierten Verfahrens auf (93). Ausschlaggebend hierfür ist möglicherweise die Erfahrung des Operateurs, der alle 575 RARPs durchführte. Die 106 RRPs der Vergleichsgruppe dagegen wurden von mehreren Operateuren durchgeführt, wobei genaue Angaben zu deren Anzahl und deren Vorerfahrung fehlen. Auch wurden keine Angaben zu PLND, Nerverhalt sowie Definition der Operationszeit gemacht (93).

Eine Metanalyse von Coelho et al. deutet darauf hin, dass bei ausreichender Erfahrung mit beiden Methoden vergleichbare Operationszeiten zu erreichen sind. Um den Einfluss der Lernphase möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Publikationen mit einer Fallzahl von mindestens 250 Fällen berücksichtigt. Der gewichtete Mittelwert der Operationszeiten ergab nahezu identische Werte von 162,6 (RARP) bzw.165 Minuten (RRP) (107).

Obwohl in der Tumorchirurgie nach wie vor das onkologische Ergebnis oberste Priorität hat und nicht auf Kosten kürzerer Operationszeiten gefährdet werden darf, ist die Dauer des Eingriffs dennoch ein bedeutendes Qualitätskriterium. Zum einen wirkt sich eine kurze Operationszeit schonend auf den Patienten aus (geringerer Verbrauch von Narkosemedikamenten, geringerer Blutverlust, geringere Komplikationsrate), zum anderen können durch Einsparung der Personalkosten sowie eine optimale Nutzung des Operationssaales effektiv Kosten eingespart werden.

5.3 Postoperative Daten

5.3.1 Katheterverweildauer und Hospitalisierungsdauer

Der transurethrale Katheter dient dem Schutz der urethrovesikalen Anastomose und ermöglicht eine exakte postoperative Flüssigkeitsbilanzierung. Da der Katheter mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist und von vielen Männern als sehr unangenehm empfunden wird, sollte er nur so lange wie nötig belassen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde nach RARP tendenziell eine kürzere Katheterliegedauer als nach RRP beobachtet. Allerdings erreichten die Unterschiede - bei vergleichbaren Mittelwerten (RARP: 4,1 vs. RRP: 4,3 Tage; p=0,505) - lediglich für die Medianwerte statistische Signifikanz (3 vs. 4 Tage; p=0,009). Dies ist möglicherweise durch die geringere "Störanfälligkeit" des Medianwertes für extreme Abweichungen zu erklären. Wie auch in unserer Arbeit wurde bei sämtlich herangezogenen Studien der Katheter tendenziell früher nach RARP – wenn auch nicht immer statistisch signifikant – entfernt (81, 84, 88, 89, 91, 92, 105). Im Vergleich zu anderen Arbeiten sind die vorliegenden Ergebnisse sehr positiv. In der Literatur bewegt sich die durchschnittliche Katheterverweildauer für RARP zwischen 5,0 und 14,7 Tagen (81, 88) und für RRP zwischen 6,0 und 15,8 Tagen (88, 92). Allerdings ist anzumerken, dass die Katheterverweildauer wohl mehr durch den jeweiligen klinischen Behandlungspfad, als

durch die Qualität der urethrovesikalen Anastomose bestimmt wird. Ziel in unserer Abteilung ist es, den Patienten nach Möglichkeit ohne Katheter zu entlassen. Entsprechend wird eine zeitnahe Katheterentfernung angestrebt. In den USA – wo mitunter die längsten Katheterverweildauern zu beobachtet sind – werden die Patienten in der Regel oft schon nach 24 Stunden mit Katheter entlassen. Der Katheter wird im weiteren Verlauf ambulant entfernt, womit kein großes Interesse besteht, diesen möglichst frühzeitig, evtl. mit der Gefahr einer erneuten Katheteranlage bei Harnverhalt zu entfernen.

Auch in Bezug auf die Hospitalisierungsdauer zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung tendenziell Vorteile zu Gunsten der RARP. Wie schon bei der Katheterverweildauer erreichten lediglich die Differenzen der Medianwerte ein statistisch signifikantes Niveau. Obwohl die Medianwerte jeweils 6,0 betrugen, ist die Signifikanz wahrscheinlich auf die breitere Streuung der Werte in der RRP-Kohorte zurückzuführen (IQR: 5-7 vs. 6-7). Die Durchschnittswerte von 6,9 (RRP) bzw. 6,4 (RARP) Tagen unterschieden sich dagegen nicht signifikant (p=0,212).

Auch hier muss berücksichtigt werden, dass die postoperativen Behandlungspfade je nach Klinik und je nach Gesundheitssystem deutlich variieren und somit die Dauer des Krankenhausaufenthaltes entscheidend mitbestimmen. So wird beispielsweise in den USA die Entlassung oft innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff angestrebt (81). Folglich differenzieren Tewari et al. in einer Metaanalyse vergleichender Arbeiten zwischen US-amerikanischen und nicht US-amerikanischen Studien. Hierbei zeigten sich sowohl in den nicht US-amerikanischen Studien (gewichtete Mittelwerte: 9,9 Tage vs. 3,1 Tage; p<0,0001) als auch in den US-amerikanischen Publikationen (3,1 Tage vs. 1,4 Tage; p<0,0001) deutliche Vorteile zu Gunsten des Roboter-assistierten Verfahrens. Fracalanza und Kollegen berichten über Hospitalisierungszeiten von 8 Tagen bei RRP und 5 Tagen bei RARP (p=0,002) (90). Bei Ficarra et al. dauerte der mediane Krankenhausaufenthalt bei RRP 7 und bei RARP 6 Tage (p=0,01) (84). Drouin et al. berichten über Hospitalisierungszeiten von durchschnittlich 7 Tagen bei RRP bzw. 4,4 Tagen bei RARP (p=0,002) (92). Bei diesen Studien handelt es sich allesamt um nicht US-amerikanische Studien. Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen der vorliegenden Serie, obwohl die stationäre Aufnahme unserer Patienten in der Regel bereits am Abend vor dem Eingriff erfolgte. Angaben diesbezüglich fehlen in sämtlichen oben genannten Arbeiten.

Ein wichtiger Aspekt ist, dass Patienten nach einer minimal invasiven Prostatektomie (RARP oder LRP) deutlich schneller an den Arbeitsplatz zurückkehren und wieder an gewohnten sozialen Aktivitäten teilnehmen können (108, 109). Sehr eindrucksvoll zeigt sich dies in einer skandinavischen Studie. So wurden Patienten nach RARP durchschnittlich 11 Tage krankgeschrieben, wohingegen es nach RRP gar 49 Tage waren (109). Ob möglicherweise trotz der hohen Anschaffungs- und Erhaltungskosten des Robotersystems eine Kosteneinsparung durch verkürzte Krankenhausaufenthalte und Arbeitsausfall möglich ist, bleibt umstritten (110, 111).

5.3.2 Funktionelle Ergebnisse

Die postoperative Lebensqualität ist eng mit dem Erhalt der Harnkontinenz sowie der Sexualfunktion assoziiert (66, 67). Da immer jüngere und gesündere Männer mit einem PCA diagnostiziert werden und mit den Langzeitfolgen der Therapie leben müssen, kommt den funktionellen Ergebnissen eine immer wichtigere Rolle bei der Wahl des Therapieverfahrens zu (112). Eine endgültige Aussage zur Überlegenheit eines der Operationsverfahren kann aufgrund des Mangels an randomisierten Studien nur schwer getroffen werden. Auch wird ein Vergleich unterschiedlicher Studienergebnisse aus den bereits in der Einleitung (Kapitel 1.9) genannten Gründen erschwert.

Trotz dieser Einschränkungen suggeriert die überwiegende Mehrheit der aktuellen Veröffentlichungen, dass die RARP mit besseren oder zumindest gleichwertigen funktionellen Ergebnissen assoziiert ist (107, 113-116). Auch gibt es Hinweise darauf, dass sowohl Kontinenz als auch Potenz nach RARP deutlich schneller zurückerlangt werden können (71, 81). Befürworter des Roboter-assistierten Verfahrens argumentieren damit, dass dank verbesserter Visualisierung, großer Beweglichkeit, Herausfiltern des Tremors sowie ergonomischer Arbeitshaltung ein besonders präzises und schonendes Operieren möglich ist. Somit können wichtige anatomische Strukturen, wie der vesikourethrale Sphinkter oder das neurovaskuläre Bündel geschont werden (117, 118).

In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit ein deutlicher Vorteil für RARP in Bezug auf die postoperative Kontinenz (p=0,023). 78,9% der RARP- sowie 64,9% der RRP-Patienten wurden als kontinent eingestuft (0-1 Sicherheitsvorlage). Gleichzeitig litt ein geringerer Anteil der RARP-Patienten (10,5% vs. 24,3%) an einer schwergradigen Inkontinenz (>2 Vorlagen). Die

funktionellen Ergebnisse wurden in der Regel postoperativ nach sechs Wochen, nach sechs und zwölf Monaten, anschließend jährlich abgefragt. Es wurde jeweils der aktuellste Wert für die Datenanalyse herangezogen. Allerdings lagen bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten dieser Serie nur Nachsorgedaten vor, die zeitnah nach der Operation (ab der sechsten Woche postoperativ) erhoben wurden und somit noch nicht das endgültige Ergebnis widerspiegeln. Dennoch sind die vorliegenden Ergebnisse durchaus akzeptabel. Auch ist im weiteren Verlauf bei längerem *follow up* mit einer Verbesserung der Ergebnisse zu rechnen. In den anderen Arbeiten wird in der Regel nach verschiedenen Zeitintervallen (meist 6 und 12 Monate) differenziert, was einen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien zusätzlich erschwert.

Ficarra et al. sowie Rocco et al. definieren in ihren Arbeiten die Kontinenz nach der 0-Vorlagen Definition (mit einer Sicherheitsvorlage pro 24h) (84, 91). Laut Ficarra et al., galten eine Woche nach Katheterentfernung 68,9% der RARP- sowie 41% der RRP-Patienten als kontinent (p<0,001). Ein Jahr nach dem Eingriff waren es bereits 97% respektive 88% (p=0,01) (84). In einer *matched-pair* Analyse (120 RARPs vs. 240 RRPs) von Rocco et al. betrugen die Kontinenzraten 3, 6 und 12 Monate nach RARP (vs. RRP) 63% (vs. 70%; p=0,15); 83% (vs. 93%; p=0,011) und 88% (vs. 97%; p=0,014) (91). Die Ergebnisse einer Metaanalyse vergleichender Arbeiten verweisen darauf, dass 7,5% der RARP-Patienten und 11,3% der RRP- Patienten ein Jahr nach dem Eingriff an Harninkontinenz leiden. Damit ist das Risiko der RRP-Patienten um das 1,5 fache erhöht (OR: 1,53; p=0,03) (114).

Auch Coehlo et al. berichten in ihrer Metaanalyse von Studien mit großer Fallzahl (n>250) und einem *follow up* von mindestens einem Jahr über Vorteile zu Gunsten der RARP. Gewichtete Mittelwerte der Kontinenzraten drei, sechs und zwölf Monate nach dem Eingriff betrugen für RARP (vs. RRP) 78% (vs. 57,5%), 87,5% (vs. 55,6%) und 92% (vs. 80%) (107).

Anders als bei der Kontinenz unterschieden sich beide Verfahren nicht hinsichtlich der postoperativen Sexualfunktion (p=0,298). 86,6% der RRP- sowie 90,3 % der RARP-Patienten litten nach dem Eingriff an einer erektilen Dysfunktion (IIEF<21 Punkte). Damit erscheint die Prävalenz für eine erektile Dysfunktion in unserer Studie sehr hoch. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bereits vor dem Eingriff über die Hälfte unserer Patienten, nämlich 57,3% der RRP- sowie 55,6% der RARP-Kohorte an einer

Erektilonsstörung litt (p=0,261). Wie schon für die Harnkontinenz lagen uns auch zur erektilen Funktion bei einigen Patienten lediglich Daten vor, die kurz nach der Operation erhoben wurden, so dass auch hier im weiteren Verlauf von einer Verbesserung der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Der Erhalt des neurovaskulären Bündels ist Voraussetzung für den Erhalt der erektilen Funktion (69). Diesbezüglich unterschieden sich beide Operationsgruppen nicht signifikant (p=0,535). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten konnte ein beidseitiger (RRP: 66,1% vs. RARP: 60,4%) oder zumindest einseitiger Nerverhalt (RRP: 8,3% vs. RARP: 12,8%) durchgeführt werden. Als weitere Einflussgrößen der postoperativen Potenz gelten Patientenalter sowie Charlson Comorbidity Score, wobei ein fortgeschrittenes Alter sowie ein hoher CCI mit einem negativen *outcome* assoziiert werden (119). Bei vergleichbarer Altersverteilung beider Kohorten von jeweils durchschnittlich 63,7 Jahren (p=0,985), wies ein deutlich höherer Anteil der RRP-Patienten ein CCI >1 auf (p=0,047). Auch wirkte sich möglicherweise das deutlich kürzere *follow up* nach RARP negativ auf die Potenzrate dieser Patienten aus (13,4 vs. 25,4 Monate; p<0,0001).

Für beide Verfahren fallen die Potenzraten in der Literatur deutlich höher aus. Allerdings ist zu beachten, dass bei einem Großteil der Arbeiten der Analyse der erektilen Funktion eine sehr strenge Patientenselektion vorausgeht. So umfassen die Vergleichsanalysen von Ficarra et al. nur Patienten ohne präoperative Erektionsstörung, Patienten mit beidseitigem Nerverhalt sowie mit einem follow up von mindestens 12 Monaten (84). Ficarra et al. berichten über "12-Monats Potenzraten" von 64% nach RARP und 41% nach RRP (p<0,001). In dieser Arbeit wurde ebenfalls der IIEF-5 Score verwendet, allerdings galten – anders als in der vorliegenden Arbeit – Patienten bereits ab einem IIEF-5 Score >17 als potent. Bei Ausweitung der Einschlusskriterien auf Patienten unter 65 Jahre und Charlson Comorbidity Score ≤2 wurden Potenzraten von 84% nach RARP sowie 58% nach RRP (p=0,01) verzeichnet (84).

Das Patientenkollektiv einer Studie von Kim und Kollegen umfasste nur Patienten ohne vorbestehende Erektionsstörung (71). Patienten galten als potent, wenn eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion erreicht werden konnte (mit oder ohne Phosphodiesterase-5-Hemmer). Gemäß dieser Definition betrugen die Potenzraten für RARP-Patienten (vs. RRP) nach 3 Monaten 33,0% (vs. 6,7%; p<0,001), nach 6 Monaten 57,1% (vs. 28,1%; p<0,001) und nach 12 Monaten 83,8% (vs. 47,5%;

p<0,001). Die Ergebnisse fallen hier sehr deutlich zu Gunsten des Roboter-assistierten Verfahrens aus. Dabei ist anzumerken, dass die RRP-Kohorte ein signifikant höheres Durchschnittsalter von 66,5 (vs. 64,2) Jahren aufwies (p<0,001) und bei deutlich weniger der RRP-Patienten ein Nerverhalt erfolgte (29,4% vs. 48,1%; p<0,001) (71).

Eine Metaanalyse aktueller Vergleichsarbeiten assoziierte ebenfalls die RARP mit einer besseren postoperativen Sexualfunktion. Demnach betrug die "12 Monats-Prävalenz" für erektile Dysfunktion 47,8% nach RRP sowie 24,2% nach RARP (OR: 2,84; 95% KI: 1,46-5,43; p= 0,002) (113).

Obwohl ein Großteil aktueller Studien einen Vorteil der RARP in Bezug auf die funktionellen Ergebnisse aufzeigt, weisen Schroeck et al. daraufhin, dass Patienten nach RARP eher dazu tendieren, die Wahl des Therapieverfahrens zu bereuen und unzufrieden mit dem Behandlungsergebnis sind (67). Die Autoren machen hierfür die unberechtigt hohe Erwartungshaltung der Patienten an das neue und hoch innovative Verfahren verantwortlich. Dem könnte sicherlich mit einer ausführlichen präoperativen Patientenaufklärung Abhilfe geleistet werden.

5.3.3 Komplikationsraten

Anders als noch vor einigen Jahren gilt die radikale Prostatektomie mittlerweile als sicheres Operationsverfahren mit niedrigen Mortalitäts- und Komplikationsraten (120). Postoperative Mortalitätsraten beliefen sich in den für die Diskussion herangezogenen Studien für RRP zwischen 0 und 0,6% sowie für RARP zwischen 0 und 0,2% (97, 99, 102, 121-123). Trotz der insgesamt niedrigen Werte für beide Operationstechniken beschreibt eine Metaanalyse von Tewari et al. für RARP eine signifikant geringere postoperative Sterberate von 0,04% vs. 0,1% (p=0,02) (124). Während unseres gesamten *follow up* ereignete sich lediglich ein Todesfall eines RRP Patienten (1,2%) (p=0,309). Der Patient verstarb über ein Jahr nach dem Eingriff. Unklar ist, ob es sich um einen operationsbedingten Todesfall handelte.

Je nach Klassifizierung (z.B. *major-, minor* Komplikationen, Spät-, Frühkomplikationen oder Clavien-Dindo Klassifikation), beläuft sich die Gesamtkomplikationsrate aktueller Vergleichsarbeiten auf Werte zwischen 3% bis 40% (RARP) und 6% bis 37% (RRP) (82, 84, 88-90, 92, 99, 102, 106, 125). Die Mehrheit dieser Arbeiten suggeriert vergleichbare Komplikationsraten für beide Verfahren. So auch eine kumulative Analyse

vergleichender Arbeiten von Ficarra et al., in der das Komplikationsrisiko für RRP lediglich um das 1,25 fache erhöht war (OR: 1,25; 95% KI: 0,53-2,93; p=0,61) und demnach kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren bestand (95). Dennoch zeigten sich in einigen Arbeiten – wie auch in der unsrigen (p=0,0004) – deutlich geringere Komplikationsraten nach RARP als nach RRP (81, 90, 97, 102).

Gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation wurde bei fast doppelt so vielen unserer RRP-Patienten (42,9% vs. 22,8%) eine Abweichung vom "normalen" postoperativen Verlauf (bis 30 Tage postoperativ) dokumentiert (76). Dazu gehören allerdings auch Abweichungen, die klinisch eher unbedeutend sind und in anderen Arbeiten mit anderen Klassifikationssystemen möglicherweise gar nicht als Komplikation gewertet wurden (126). Dies, sowie die Tatsache, dass für beide Verfahren auch die ersten Operationen im Sinne der Lernkurve mit einfließen, erklären möglicherweise die relativ hohen Komplikationsraten unserer Arbeit. Der Zusammenhang zwischen zunehmender Operationserfahrung und Abnahme der Komplikationsrate gilt als ausreichend gesichert (97, 126, 127).

Trotz insgesamt relativ hohen Komplikationsraten zeigte sich unter Berücksichtigung der Graduierung der Komplikationen, dass es sich bei einem Großteil - insbesondere bei RRP - um niedriggradige und klinisch eher weniger bedeutende Komplikationen (Grad I-II) handelte (38,1% vs. 15,4%). Diese können in der Regel konservativ gut beherrscht werden, wie z.B. mit der Einnahme eines Antibiotikums bei einem Harnwegsinfekt. In Bezug auf höhergradige Komplikationen hingegen unterschieden sich beide Kohorten kaum. Bei nur 3,3 % der RRP- sowie 4,8% der RARP-Patienten war eine chirurgische Reintervention (Grad III) erforderlich. Leider wurde hier nicht zwischen Eingriffen in lokaler (IIIa) oder Allgemeinanästhesie (IIIb) differenziert. In der Regel handelte es sich dabei aber um kleine Eingriffe wie chirurgische Wundrevision. In nur 2,5% bzw. 2,6% der Fälle war eine Verlegung auf die Intensiv- bzw. Überwachungsstation notwendig (Grad IV). Es ereignete sich kein Todesfall innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation (Grad V). Des Weiteren muss die ungünstigere Ausganslage der RRP-Patienten berücksichtigt werden. So wies, gemessen am Charlson Comorbidity Index, ein wesentlich höherer Anteil der RRP-Kohorte Begleiterkrankungen auf (75,2% vs. 49,8%; p<0,0001) (128). Ferner erfolgte bei einem signifikant höheren Anteil der RRP-Patienten eine PLND (75,2% vs. 49,8%; p<0,0001), was je nach Ausdehnung und Anzahl der entfernten Lymphknoten

mit einem erhöhten Risiko für Lymphozelen, Lymphödeme oder thromboembolische Ereignisse assoziiert wird (129, 130). Als weitere mögliche Einflussfaktoren für eine erhöhte Komplikationsrate kommen ein großes Prostatavolumen, ein erhöhter BMI sowie ein fortgeschrittenes Patientenalter in Frage (126, 128, 129). Diesbezüglich erreichten die Unterschiede beider Kohorten jedoch kein statistisch signifikantes Niveau.

In nur wenigen Vergleichsstudien erfolgte die Einteilung nach Clavien-Dindo. Hervorzuheben ist eine schwedische Studie mit großer Fallzahl von insgesamt 1.738 Patienten (1.253 RARPs vs. 485 RRPs) (102). Unseren Beobachtungen entsprechend fielen die Gesamtkomplikationsraten bei RRP (45%) deutlich höher aus, als nach RARP (10%) (p<0,001). Anders als in unserer Arbeit umfasst diese Studie neben den Frühkomplikationen (≤30 Tage p.o.) auch Spätkomplikationen (≤15 Monate p.o.). Dennoch liegen die Komplikationsraten für RARP in dieser Arbeit deutlich unter den unsrigen. Ausschlaggebend hierfür ist möglicherweise die hohe Fallzahl von 1.253 RARPs. Obwohl diese Operationen von sechs verschiedenen Operateuren durchgeführt wurden, erfolgte ein Großteil der RARPs (n=895) durch zwei sehr erfahrene Operateure, die im Vorfeld bereits jeweils über 250 RARPs durchgeführt hatten. Wie auch in unserer Arbeit erfolgte bei RARP-Patienten deutlich seltener eine PLND (14% vs. 3%), wobei die Rate für beide Verfahren allerdings insgesamt sehr niedrig ausfällt.

Obwohl die Clavien-Dindo Klassifikation Komplikationen möglichst objektiv erfassen soll, kann die Komplikationsrate dennoch durch die subjektive Entscheidung, beispielswiese ob und wie eine Komplikation zu therapieren ist (konservativ oder chirurgisch, Narkoseform, etc.) beeinflusst werden. Auch ist zu bedenken, dass als Komplikationen alle Ereignisse gelten, die nicht dem "normalen" Verlauf nach dem Eingriff entsprechen. Der "normale" postoperative Verlauf kann jedoch je nach Klinik variieren.

5.4 Onkologische Ergebnisse

5.4.1 PSM-Raten, rezidivfreie Überlebensraten

Das karzinomspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben sind wichtige Endpunkte zur Bewertung des onkologischen Ergebnisses. Hierzu sind allerdings aufgrund des oft sehr langsamen Tumorprogresses des PCA jahrelange Nachbeobachtungszeiten notwendig. In unserer wie auch bei der überwiegenden Mehrheit der anderen Vergleichsanalysen wird zur Bewertung des onkologischen outcomes ersatzweise der Status der chirurgischen Absetzungsränder sowie das rezidivfreie Überleben herangezogen. Zu letzterem finden sich in den bisher veröffentlichten vergleichenden Arbeiten deutlich weniger Angaben.

Angaben in der Literatur zu den PSM-Raten beider Operationsverfahren sind oft widersprüchlich und weisen eine große Spannbreite auf. Für RARP liegen die PSM Raten bezogen auf lokal begrenzte Tumore (bzw. die Gesamt-PSM-Raten) zwischen 4,5% und 22,5% (bzw. 9% und 29,3%). Für RRP bewegen sich die Werte zwischen 6,6% und 24% (bzw. 13,5% und 35,7%) (81, 83, 88-92, 106, 131-133). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich nahezu identische PSM-Raten bei lokal begrenzten Tumoren (RARP: 18,4% vs. RRP: 19,0%; p=1,00) sowie Gesamt-PSM-Raten (RARP: 29,5% vs. RRP: 29,8%; p=0,132). Insgesamt fielen die Werte in unserer Arbeit relativ hoch aus, sie bewegen sich aber noch im Bereich der anderen Vergleichsarbeiten. Neben der Erfahrung des Operateurs kann auch die Art der histopathologischen Aufarbeitung und subjektive Einflüsse bei der Bewertung durch den Pathologen maßgeblich Einflüsse auf die PSM-Rate haben (78).

Im Gegensatz zu der überwiegenden Anzahl der Veröffentlichungen, bei denen mit beiden Operationstechniken vergleichbare BFS-Raten erreicht werden konnten, lässt der log-rank Test unserer Kaplan Maier Analyse auf einen signifikanten Vorteil des offenen Verfahrens in Bezug auf das rezidivfreie Überleben schließen (p=0,038). Für die RRP-Gruppe lag der Anteil der rezidivfreien Patienten nach einem, zwei, bzw. drei Jahren bei 98,8%, 93,7% bzw. 90,1%. Das durchschnittliche *follow up* der RRP-Patienten betrug 25,4 Monate.

Da die ersten RARPs zeitlich später durchgeführt wurden, fiel die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit mit 13,4 Monaten deutlich kürzer aus (p<0,0001). Nach einem bzw. nach zwei Jahren waren 91,1% respektive 87,2% der RARP-Patienten rezidivfrei.

Eine Dreijahresrate konnte für RARP aufgrund der kürzeren Nachsorge nicht ermittelt werden. Die Gesamtrezidivraten beider Kohorten von 8,5% (RRP) vs. 9,7% (RARP) unterschieden sich zwar nicht signifikant (p=0,824), sind aber aufgrund der unterschiedlich langen Nachsorgezeiten nur bedingt aussagekräftig. Ein Rezidiv kann noch nach mehreren Jahren auftreten. Somit steigt mit Dauer der Nachsorge die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv, wobei die Kaplan-Meier Analyse diesen Aspekt berücksichtigt. Leider wird das biochemische Rezidiv in der Literatur uneinheitlich definiert.

Unsere Subgruppenanalyse des rezidivfreien Überlebens zeigte, dass insbesondere Patienten mit einem präoperativen Gleason-Score >7 (log-rank p=0,027), einem postoperativen Gleason-Score von 7 (p=0,036), einem klinischen Tumorstadium ≤T2a (p=0,018), einem präoperativen PSA-Wert <10 ng/ml (p=0,016), einem PSM (p=0,012) sowie Patienten mit *high risk* Tumoren (p=0,013) von einer offenen Operation profitierten. Bei keiner der Subgruppen zeigte sich hingegen ein signifikanter Vorteil zu Gunsten der RARP. Einschränkend anzumerken ist, dass die Subgruppen mitunter nur wenige Patienten umfassen und somit die Aussagekraft unserer Analyse kritisch bewertet werden muss.

Ferner wurde das Roboter-assistierte Verfahren in der vorliegenden Arbeit sowohl in der uni- als auch multivariaten Cox-Regressions-Analyse mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. In der multivariaten Analyse ergab sich unabhängig von den anderen Parametern für RARP-Patienten ein fast 4-fach größeres Risiko, ein biochemisches Rezidiv zu erleiden (HR: 3,87; 95% KI: 1,23-12,18; p=0,021).

Betrachtet man die deutlich schlechtere onkologische Ausgangslage der RRP-Kohorte (s. Kapitel 5.1), waren die Vorteile der RRP hinsichtlich des onkologischen *outcomes* unerwartet. Auch der histopathologische Befund des Operationspräparates zeigte, dass Patienten der RRP-Gruppe einen deutlich geringeren Anteil an lokal begrenzten Tumoren (52,9% vs. 70%), dafür aber einen höheren Anteil an bereits fortgeschrittenen Tumorstadien aufwiesen (p<0,0001). So hatten bereits 15,7% der Tumore der RRP-Gruppe Nachbarstrukturen der Prostata infiltriert oder Metastasen in den regionären Lymphknoten gebildet (p4/N1). Bei der RARP-Gruppe waren es hingegen nur 5,3%. In Bezug auf den postoperativen Gleason-Score (p=0,869) sowie den postoperativen PSA-Wert (p=0,842) unterschieden sich beide Interventionsgruppen nicht wesentlich. Andererseits ist zu bedenken, dass es sich bei der RARP um ein relativ neues und innovatives Verfahren handelt, auf das in der vorliegenden Arbeit ein ganz besonderes

Augenmerk gelegt wurde. Dementsprechend erfolgten hierbei das *follow up* und die Datenerhebung besonders engmaschig und kritisch, was möglicherweise dazu führte, dass trotz kürzerer Nachsorge eine vergleichbare Anzahl an Rezidiven detektiert wurde. Ein weiterer Grund für die scheinbare Überlegenheit der offenen Operationstechnik könnte an dem deutlich höheren Patientenanteil liegen, der im postoperativen Verlauf einer adjuvanten Strahlen- oder Hormontherapie zugeführt wurde (37,6% vs. 21,3%; p=0,006).

Eine prospektive, nicht randomisierte Vergleichsanalyse von Ficarra et al. (105 RARPs vs. 103 RRPs) zeigte – wie unsere Arbeit – keinen Unterschied der Operationstechnik in Bezug auf die PSM-Raten (84). Die PSM-Raten bei lokal begrenzten Tumoren fielen mit jeweils 12% (p=0,70) etwas geringer aus, dagegen deckten sich die Gesamt-PSM-Raten (RARP: 30% vs. RRP: 35%; p=0,97) weitgehend mit unseren Werten. Anders als in unserer Arbeit wurden hierbei lediglich Patienten mit klinischem Tumorstadium ≤cT2 berücksichtigt. Die geringeren PSM-Raten bei den lokal begrenzten Tumoren sind möglicherweise auf die größere Operationserfahrung zurückzuführen. So hatten die beiden RARP-Operateure bereits im Vorfeld der Studie über 50 RARPs und die RRP-Operateure bereits jeweils über 400 RRPs durchgeführt (84). Der Einfluss der Operationserfahrung auf die PSM-Rate gilt als ausreichend belegt. So weisen Doumerc et al. darauf hin, dass die RARP-Lernkurve für die PSM-Rate erst nach ca. 150 Eingriffen abflacht (105). Vickers et al. verweisen darauf, dass die Lernkurve für das Auftreten eines Tumorrezidivs erst nach über 250 Fällen ein Plateau erreicht (134). Das rezidivfreie Überleben wurde in der Arbeit von Ficarra et al. nicht untersucht.

Die Ergebnisse eine kürzlich veröffentlichten Vergleichsstudie von Masterson et al., in der sowohl alle 669 RARPs als auch alle 357 RRPs durch denselben Operateur durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass bei ausreichender Erfahrung mit beiden Operationstechniken vergleichbare onkologische Ergebnisse zu erzielen sind (131). Die im Vergleich zu unserer Arbeit geringeren PSM-Raten (RARP: 14% vs. RRP: 18% RRP; p=0.09) sind wohl auch hier auf die größere Erfahrung des Operateurs zurückzuführen. Anders als in unserer Arbeit unterscheiden sich die rezidivfreien Überlebensraten beider Verfahren nicht signifikant (log-rank p=0,97). Bei einer durchschnittlichen Nachsorgedauer von 17 (RARP) bzw. 43 Monaten (RRP) betrugen die rezidivfreien Zwei-Jahres Überlebensraten jeweils 87% und sind vergleichbar mit

unseren Werten. Nach 60 Monaten sind laut Masterson et al. noch 73% RARP-respektive 71% RRP-Patienten rezidivfrei (131).

Krambeck et al *matchten* 588 RRPs mit 294 RARPs im Verhältnis 2:1 nach Alter, präoperativem PSA-Wert, klinischem Tumorstadium sowie präoperativem Gleason-Score (82). Auch in dieser Studie unterschieden sich die PSM-Raten beider Operationstechniken nicht (RRP: 17% vs. RARP: 15,6%; p=0,608). Auch die BFS-Raten von 92,2% vs. 92,4% (log-rank p=0,69) bei einer medianen Nachsorgedauer von jeweils 15,6 Monaten erwiesen sich als nahezu identisch. Anders als in unserer Arbeit definieren Krambeck et al. einen höheren *cut-off* Wert von 0,4 ng/ml für ein biochemisches Rezidiv. Zusammen mit den niedrigeren PSM-Raten ist dies möglicherweise der Grund für die im Vergleich zu den von uns beobachteten höheren rezidivfreien Überlebensraten. Ferner umfasst die Studienpopulation von Kramberck et al. Patienten mit deutlich günstigeren *baseline* Charakteristika. Die Patienten wiesen einen niedrigeren durchschnittlichen PSA-Wert (RARP: 4,9 ng/ml vs. RRP: 5,0 ng/ml), einen geringeren Anteil an pT3 Tumoren (RARP: 9,9% vs. RRP: 10,1%) sowie einen geringeren Anteil an Gleason-Score >7 (RARP: 4,8% vs. RRP: 5,1%) auf (82).

Um den Einfluss verschiedener Kovariablen möglichst gering zu halten, verwendeten Magheli et al. das Verfahren des propensity matching (83). Hierbei wurde für folgende Kovariablen gematcht. Patientenalter, Rasse, Gleason-Score der Stanzbiopsie sowie klinisches Tumorstadium. In der Arbeit von Magheli et al. wiesen RARP-Patienten eine signifikant höhere Gesamt-PSM-Rate als die Vergleichsgruppen auf (RARP: 19,5%; RRP: 14,4%; LRP: 13,0%; p=0,010). Bei vergleichbaren PSM-Raten im lokal begrenzten Stadium (RARP: 9,5%; RRP: 6,6%; LRP: 6,7%; p=0,264) zeigten sich insbesondere bei pT3 Tumoren (RARP: 48,5%; RRP: 32,1%; LRP: 43,8%; p=0,013) höhere PSM-Raten für RARP. Als mögliche Ursache hierfür nennt Magheli unter anderem das fehlende taktile feedback des Roboter-assistierten Verfahrens, welches insbesondere bei anspruchsvollen Operationen, wie bei einem fortgeschrittenen Tumor eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen könnte. Auch in unserer Arbeit zeigte sich bezogen auf pT3-Tumore tendenziell eine erhöhte PSM-Rate für RARP – jedoch ohne statistische Signifikanz (69,2% vs. 44,4%; p=0,384). Trotz unterschiedlicher Gesamt-PSM-Raten ergaben sich in der Studie von Magheli et al. nahezu identische rezidivfreie Überlebensraten (log-rank p=0,669). Diese betrugen nach drei Jahren 94% (RARP), 93% (RRP) sowie 94% (LRP) bei einem durchschnittlichen follow up von 16, 30

respektive 15 Monaten. Anders als in unserer Arbeit wurde in der univariaten oder multivariaten Cox-Regressions-Analyse keines der drei Operationsverfahrens mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (83).

Im Gegensatz zu den bisherig aufgeführten Studien zeigten sich jedoch auch in einigen Arbeiten Vorteile zu Gunsten der RARP hinsichtlich der PSM-Rate. Befürworter der RARP argumentieren mit den verbesserten Sichtverhältnissen – insbesondere auf den Apex der Prostata, an dem eine Vielzahl der PSM lokalisiert sind (131). Ferner handelt es sich bei der RARP um ein minimal invasives und somit weniger traumatisierendes Verfahren. Folglich kommt es seltener zu akzidentellen Verletzung der Prostatakapsel (106).

Tewari et al. berichten in ihrer prospektiven Vergleichsarbeit (200 RARPs vs.100 RRPs) über Gesamt-PSM-Raten von lediglich 9% bei RARP und 23% bei RRP (p<0,05) (81). Allerdings wurden in dieser Studie die Schnittränder für beide Operationsverfahren unterschiedlich bewertet. Bei der RRP galt wie üblicherweise der Absetzungsrand dann als positiv, wenn Tumorgewebe den angefärbten Rand erreichte. Bei RARP lag definitionsgemäß dann ein positiver Schnittrand vor, wenn Tumorgewebe in einer intraoperativ entnommenen Biopsie nachgewiesen wurde. Möglicherweise erklärt dies teilweise die diskrepanten PSM-Raten beider Verfahren. In Bezug auf präoperative Tumor- bzw. Patientencharakteristika (Alter, PSA-Wert, bioptischer Gleason-Score, Prostatavolumen und BMI) unterschieden sich beide Operationsgruppen nicht signifikant. Angaben zum rezidivfreien Überleben wurden auch in dieser Arbeit nicht gemacht (81).

In einer Studie von Di Pierro et al. – allerdings mit relativ kleiner Fallzahl von jeweils 75 – berichten die Autoren über PSM-Raten von 16% (RARP) sowie 32% (RRP) (p=0,0016) (106). Trotz verschiedener PSM-Raten zeigten sich zumindest noch nach einem Jahr nahezu identische rezidivfreie Überlebensraten von 89% (RARP) und 87% (RRP) (log-rank p=0,36). Die etwas höheren Ein-Jahres BFS-Raten in unserer Arbeit von 93,7% (RARP) bzw. 98,8% (RRP) sind möglicherweise auf die höhere Fallzahl und die damit verbundene Operationserfahrung zurückzuführen (106).

Von besonderem Interesse für unsere Arbeit ist die Vergleichsarbeit von Barocas et al.: ähnlich der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Operationsverfahrens auf das

BFS anhand weiterer Subgruppenanalysen untersuchte und direkt miteinander verglichen (135). Barocas et al. berichten über Vorteile zu Gunsten der RARP in Bezug auf die PSM-Rate (RARP: 19,9% vs. RRP: 30,1%; p<0,01). Wie in unserer Arbeit wies die RARP-Kohorte eine deutlich bessere Ausganslage mit günstigeren Tumor-Charakteristika auf. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf den präoperativen PSA-Wert (5,4 ng/ml vs. 5,8 ng/ml; p<0,01), den Anteil der Patienten mit Gleason-Score ≥7 (48,5% vs. 54,7%, p<0,01) sowie den Anteil der Patienten mit lokal begrenzten Tumorstadien (69,6% vs. 80,5%; p<0.01). Trotz unterschiedlicher PSM-Raten und unterschiedlicher Tumorcharakteristika waren die Drei-Jahres BFS-Raten nahezu identisch (RARP: 84,0% vs. RRP: 83,5%; p=0,15). Das mediane *follow up* für RRP fiel mit 17 Monaten gegenüber 8 Monaten wie auch in der vorliegenden Arbeit deutlich länger aus (p<0,01).

Eine weitere Stratifizierung des rezidivfreien Überlebens erfolgte nach pT2 und pT3 (jeweils mit und ohne PSM), nach dem Gleason-Score sowie der D'Amico Klassifikation. Anders als in der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die BFS-Raten beider Verfahren weder in den Gesamtkohorten (log-rank p=0,15), noch in den einzelnen Subgruppen (log-rank jeweils p<0,05). Auch in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse wurde das Operationsverfahren nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (RARP vs. RRP: HR:1,01; 95% KI: 0,72-1,41; p=0,93). Die Studie von Barocas et al. umfasst mit 1.904 Patienten (941 RRPs vs. 1.413 RARPs) deutlich mehr als die unsrige mit 353 Patienten (121 RRPs vs. 232 RARPs). Dementsprechend höher ist die Aussagekraft – insbesondere der Subgruppenanalysen. Im Gegensatz zu unserer Analyse wurden nur Patienten mit klinisch lokalisiertem PCA berücksichtigt. Ferner wurden die Eingriffe durch verschiedene Operateure durchgeführt. Leider sind der Arbeit keine genaueren Angaben zur Erfahrung der Operateure zu entnehmen.

Busch et al. untersuchten in einer erst kürzlich veröffentlichen Studie den Einfluss von RARP, RRP sowie LRP auf das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit *high risk* PCA. Dabei wurde das Verfahren des *propensity matching* angewandt und nach Alter, klinischem Tumorstadium, bioptischem Gleason-Score, Erfahrung des Operateurs sowie nerverhaltenden Operationen *gematcht*. Hierbei unterschieden sich RRP und RARP bei *high risk* Patienten weder in Bezug auf die PSM-Raten (42,7% vs. 40,9%; p=0,891), noch hinsichtlich des RFS. Bei einer medianen Nachsorgedauer von 42,7

Monaten (RRP) bzw. 10 Monaten (RARP) betrugen die drei Jahres BFS-Raten für RRP 54,1% bzw. für RARP 41,4% (p=0,686) (136).

Wie die vorliegende Arbeit beschränken sich die bisher veröffentlichten vergleichenden Studien lediglich auf kurzfristige bis mittelfristige onkologische Ergebnisse. Gerade aber aufgrund des oft protrahierten Krankheitsverlaufs des PCA sind langjährige Nachsorgezeiten anzustreben. Da es sich bei RARP um ein relativ neues Verfahren handelt, existieren im Vergleich zum offenen Operationsverfahren, welches seit Jahrzehnten praktiziert wird, wesentlich weniger Langzeitstudien mit großen Kohorten. Für das offene Verfahren liegen bereits Langzeitstudien mit exzellenten onkologischen Ergebnissen vor. So berichten Mullins et al. über 25-Jahres BFS-Raten von 68%, bei einer medianen Nachsorgedauer von 10 Jahren (137). Auch für RARP zeigen sich mittlerweile durchaus vielversprechende onkologische Ergebnisse. So demonstrierten Menon et. al. bei einer medianen Nachsorgedauer von immerhin 5 Jahren und einer großen Fallzahl von 1.384 fünf bzw. sieben Jahres BFS-Raten von 86,6% bzw. 81,0% (138).

5.4.2 Cox-Regressions-Analyse

Bei einer Tumorerkrankung ist für die Patienten eine prognostische Aussage zum weiteren Krankheitsverlauf mindestens genauso wichtig wie die Diagnose an sich. Auch für den Arzt sind Vorhersagemodelle von besonderem Interesse. Ziel beim PCA ist es, Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko zu identifizieren, um somit frühzeitig weitere therapeutische Schritte, beispielsweise in Form einer adjuvanten Strahlen- oder Hormontherapie einzuleiten. Da beim Verlauf von Tumorerkrankungen in der Regel verschiedene Faktoren eine Rolle spielen, werden multivariable Modelle wie beispielsweise die Cox-Regressions-Analyse zur Prognosebestimmung eingesetzt. Um dem Patienten vor und nach Behandlung anhand Tumor- bzw. Patientencharakteristika sowie des endgültigen histopathologischen Befundes eine Prognoseeinschätzung geben zu können, wurden zwei gesonderte Vorhersagemodelle erstellt.

In der univariaten Analyse zeigten PSA-Wert (10-20 ng/ml), D'Amico Klassifikation (*high risk* Gruppe), prä- und postoperative Gleason-Score (>7), das pathologische Tumorstadium (T3b; T4/N1) sowie das Operationsverfahren (RARP) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate. In der multivariaten Analyse hingegen bestätigte sich dies lediglich für den präoperativen Gleason-Score >7, für das

Tumorstadium pT3b, pT4/N1 und das Roboter-assistierte Operationsverfahren. Insgesamt galt ein präoperativer Gleason-Score >7 als stärkster Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidives. So hatten diese Patienten gegenüber der Referenzgruppe (Gleason-Score <7) ein mehr als siebenfach erhöhtes Übereinstimmung hierzu zeigte sich in der Arbeit von Drouin et al., in der RRP, RARP sowie LRP in Bezug auf das onkologische Ergebnis untersucht wurden, ein präoperativer Gleason-Score >7 sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Prädiktor für ein BCR. Im Gegensatz zu unserer Arbeit hingegen wurde weder RARP, RRP noch LRP mit einem signifikant erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. Bei einer medianen Nachsorgedauer von 49,7 Monaten betrug das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren 87,8% (RRP), 88, 1% (LRP) bzw. 89,6% (RARP) und unterschied sich nicht signifikant (p=0,93) (92). Anders als in unserer Arbeit galt bei Drouin et al. ein PSM als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs. Auch in der bereits zuvor erwähnten Arbeit von Barocas et al. wurde ein PSM mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (p<0,01). Zusätzlich erwiesen sich hierbei in der multivariaten Analyse ein extrakapsuläres Tumorwachstum sowie ein postoperativer Gleason-Score ≥7 als Prädikatoren. Wie schon in der Arbeit von Drouin et al., galt auch bei Barocas et al. das Operationsverfahren nicht als unabhängiger Prädiktor (p=0,93) (135). Zu diesem Ergebnis kamen auch Magheli et al.: obwohl hierbei das Roboterassistierte Verfahren mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein PSM assoziiert wurde (p=0,016), zeigte das Operationsverfahren keinen signifikanten Einfluss für ein Rezidiv (p=0,479). Als unabhängige Prädiktoren hingegen galten bei Magheli und Kollegen der postoperative Gleason-Score sowie das pathologische Tumorstadium. Ein PSM zeigte zwar in der univariaten Analyse statistische Signifikanz (p=0,001), dies bestätigte sich allerdings nicht in der multivariaten Analyse (p=0,085) (83).

5.5 Zusammenfassung, Stärken und Schwächen der Arbeit

Wie zu erwarten zeigten sich auch in der vorliegenden Arbeit deutliche Vorteile zu Gunsten der RARP in Bezug auf den Blutverlust sowie die Transfusionsrate. Auch wurden unter den RARP-Patienten potentiell kürzere Krankenhausaufenthalte, kürzere Verweildauer des transurethralen Blasenkatheters sowie geringere Komplikationsraten beobachtet. Ferner deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich das Roboterassistierte Verfahren vorteilhaft auf die postoperative Kontinenz auswirkt. Keinen wesentlichen Einfluss hingegen schien die Wahl des Operationsverfahrens auf die Sexualfunktion zu haben. Obwohl mit dem offenen Verfahren insgesamt kürzere

Operationszeiten erreicht wurden, näherten sich die Operationszeiten mit zunehmender Operationserfahrung des Operateurs deutlich an.

Bemerkenswerterweise zeigten sich für das offene Verfahren – trotz deutlich ungünstigeren Tumorcharakteristika – Vorteile in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Obwohl sich beide Verfahren hinsichtlich der PSM-Raten nicht unterschieden, wiesen RRP-Patienten deutlich höhere rezidivfreie Überlebensraten auf. Dabei wirkten sich die Vorteile des offenen Verfahren signifikant bei Patienten mit folgenden Charakteristika aus: bioptischer Gleason-Score <7, ≤cT2a, tPSA-Wert <10 ng/ml, *high risk* Gruppe, postoperativer Gleason-Score von 7 sowie PSM. In der univariaten Analyse galten ein präoperativer tPSA-Wert 10-20 ng/ml, ein bioptischer sowie postoperativer Gleason-Score >7, die Tumorstadien pT3b und pT4 bzw. N1 sowie die RARP als Prognosefaktoren für ein biochemisches Rezidiv. In der multivariaten Analyse ergab sich für folgende Parameter ein unabhängiger Vorhersagewert für ein BCR: bioptischer Gleason-Score >7, die Tumorstadien pT3a und pT4b bzw. N1 sowie das Roboterassistierte Verfahren.

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist, dass alle Operationen durch ein und denselben Operateur durchgeführt wurden. Da alle Operationen an einem Zentrum durchgeführt wurden, sind klinische Pfade sowie Nachsorge vergleichbar. Auch ist die Fallzahl der vorliegenden Serie für eine *single surgeon* Studie durchaus akzeptabel.

Eine Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist ihr retrospektiver Charakter. Ein matching der Interventionsgruppen erfolgte nicht, SO dass sich beide Interventionsgruppen teils erheblich in ihren baseline Charakteristika unterschieden. Ferner differierten beide Gruppen deutlich in Fallzahl und Nachsorgedauer. Die statistische Aussagekraft unserer Kaplan Maier Analysen und der Cox-Regressions-Analyse ist aufgrund der relativ geringen Anzahl an Ereignissen (Rezidiven) und nicht ausreichend großer Patientenzahl (insbesondere bei den Subgruppen der Kaplan Meier Analyse) kritisch zu beurteilen. In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich die Kurzzeitergebnisse untersucht. Aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs des PCA bleiben weitere Ergebnisse mit längerer Nachsorgedauer sowie größerer Fallzahl abzuwarten.

6 Literaturverzeichnis

- 1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
- 2. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends. 9th ed. Berlin: RKI; 2013.
- 3. Scardino PT. The Gordon Wilson Lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 2000;111:201-41.
- 4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. European urology. 2012;61(6):1079-92. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
- 5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2013.
- 6. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.), Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011.
- 7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU international. 2003;91(9):789-94.
- 8. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003;97(8):1894-903. doi: 10.1002/cncr.11262.
- 9. Hemminki K, Rawal R, Bermejo JL. Prostate cancer screening, changing agespecific incidence trends and implications on familial risk. International journal of cancer Journal international du cancer. 2005;113(2):312-5. doi: 10.1002/ijc.20568.
- 10. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(1):10-29. doi: 10.3322/caac.20138.
- 11. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, et al. Genomewide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. Nature genetics. 2011;43(6):570-3. doi: 10.1038/ng.839.
- 12. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. The Journal of urology. 1999;161(1):152-5.
- 13. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. British journal of cancer. 1991;63(6):963-6.

- 14. Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjonneland A, Miller A, et al. Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). International journal of cancer Journal international du cancer. 2004;109(1):119-24. doi: 10.1002/ijc.11671.
- 15. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. The American journal of clinical nutrition. 2008;87(5):1405-13.
- 16. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA: the journal of the American Medical Association. 2009;301(1):39-51. doi: 10.1001/jama.2008.864.
- 17. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Tacklind J, Somerfield MR, et al. 5-alpha-Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. BJU international. 2010;106(10):1444-51. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09714.x.
- 18. Grignon DJ, Sakr WA. Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? Journal of cellular biochemistry Supplement. 1994;19:267-9.
- 19. Bangma CH, Roemeling S, Schroder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. World journal of urology. 2007;25(1):3-9. doi: 10.1007/s00345-007-0145-z.
- 20. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. The New England journal of medicine. 2012;367(7):595-605. doi: 10.1056/NEJMoa1201637.
- 21. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. The New England journal of medicine. 2012;367(3):203-13. doi: 10.1056/NEJMoa1113162.
- 22. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow up. The New England journal of medicine. 2012;366(11):981-90. doi: 10.1056/NEJMoa1113135.
- 23. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow up. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(2):125-32. doi: 10.1093/jnci/djr500.
- 24. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2002;137(11):917-29.
- 25. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Investigative urology. 1979;17(2):159-63.

- 26. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, et al. Significance of free prostate-specific antigen and gamma-seminoprotein in the screening of prostate cancer. The Prostate Supplement. 1996;7:40-7.
- 27. Cote RJ, Skinner EC, Salem CE, Mertes SJ, Stanczyk FZ, Henderson BE, et al. The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. British journal of cancer. 1998;78(3):413-8.
- 28. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1998;280(11):969-74.
- 29. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. The New England journal of medicine. 2004;350(22):2239-46. doi: 10.1056/NEJMoa031918.
- 30. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice. 2003;16(2):95-101.
- 31. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European urology. 2011;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
- 32. Borgermann C, Kliner S, Swoboda A, Luboldt HJ, Rubben H. [Parameters to improve the specificity of the prostate-specific antigen. Early detection of prostate cancer]. Der Urologe Ausg A. 2011;50(9):1095-100. doi: 10.1007/s00120-011-2577-8.
- 33. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. Urology. 1995;45(1):70-4.
- 34. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. The Journal of urology. 1999;161(3):835-9.
- 35. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology. 2002;60(5):826-30.
- 36. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009.
- 37. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer chemotherapy reports Part 1. 1966;50(3):125-8.
- 38. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2005;29(9):1228-42.

- 39. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Leibovich BC, Sebo TJ, Myers RP, et al. Trends in distribution and prognostic significance of Gleason grades on radical retropubic prostatectomy specimens between 1989 and 2001. Cancer. 2006;106(12):2630-5. doi: 10.1002/cncr.21924.
- 40. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Klein E, Kupelian PA, Quinn DI, et al. Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(4):951-6.
- 41. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. The Journal of urology. 2008;179(5 Suppl):S47-51. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.137.
- 42. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. The Journal of urology. 2001;166(6):2185-8.
- 43. Siemer S, Stockle M. [Robotic medicine in Germany: quo vadis?]. Der Urologe Ausg A. 2011;50(8):928-31. doi: 10.1007/s00120-011-2543-5.
- 44. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. The Journal of urology. 2007;177(2):526-29; discussion 9-30. doi: 10.1016/j.juro.2006.09.053.
- 45. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. The Journal of urology. 2007;178(1):120-4. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.018.
- 46. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. The New England journal of medicine. 2011;364(18):1708-17. doi: 10.1056/NEJMoa1011967.
- 47. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow up of 102 months. Japanese journal of clinical oncology. 2006;36(12):789-93. doi: 10.1093/jjco/hyl115.
- 48. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU international. 2005;95(6):751-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x.
- 49. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. BJU international. 2010;105(11):1536-40. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09054.x.
- 50. Orvieto MA, Patel VR. Evolution of robot-assisted radical prostatectomy. Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society. 2009;98(2):76-88.

- 51. Millin T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. Lancet. 1945;2(6380):693-6.
- 52. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. The Journal of urology. 2007;177(5):1632-5. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.012.
- 53. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU international. 2001;87(4):408-10.
- 54. Klotz L. Robotic radical prostatectomy: Fools rush in, or the early bird gets the worm? Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2007;1(2):87.
- 55. Babbar P, Hemal AK. Robot-assisted urologic surgery in 2010 Advancements and future outlook. Urology annals. 2011;3(1):1-7. doi: 10.4103/0974-7796.75853.
- 56. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W. Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. European urology. 2007;51(1):45-55; discussion 6. doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.017.
- 57. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. European urology. 2009;55(5):1037-63. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.036.
- 58. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;58(1):25-33.
- 59. Deger S, Bohmer D, Roigas J, Turk I, Budach V, Loening SA. [Brachytherapy of local prostatic carcinoma]. Der Urologe Ausg A. 2001;40(3):181-4.
- 60. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;74(5):1405-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.091.
- 61. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, Liao K, Sunderland R, Yeboa DN, et al. outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(4):e325-34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.006.
- 62. Latini DM, Hart SL, Knight SJ, Cowan JE, Ross PL, Duchane J, et al. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. The Journal of urology. 2007;178(3 Pt 1):826-31; discussion 31-2. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.039.
- 63. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(14):1314-25. doi: 10.1056/NEJMoa1212299.

- 64. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. The New England journal of medicine. 2004;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
- 65. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ, Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based C. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Clinical oncology. 2013;25(7):406-30. doi: 10.1016/j.clon.2013.03.002.
- 66. Jonler M, Madsen FA, Rhodes PR, Sall M, Messing EM, Bruskewitz RC. A prospective study of quantification of urinary incontinence and quality of life in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology. 1996;48(3):433-40. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00216-6.
- 67. Schroeck FR, Krupski TL, Sun L, Albala DM, Price MM, Polascik TJ, et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. European urology. 2008;54(4):785-93. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.063.
- 68. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. Urology. 1999;53(1):126-30.
- 69. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. The Journal of urology. 1982;128(3):492-7.
- 70. Lee SR, Kim HW, Lee JW, Jeong WJ, Rha KH, Kim JH. Discrepancies in perception of urinary incontinence between patient and physician after robotic radical prostatectomy. Yonsei medical journal. 2010;51(6):883-7. doi: 10.3349/ymj.2010.51.6.883.
- 71. Kim SC, Song C, Kim W, Kang T, Park J, Jeong IG, et al. Factors determining functional outcomes after radical prostatectomy: robot-assisted versus retropubic. European urology. 2011;60(3):413-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.011.
- 72. Lepor H, Kaci L, Xue X. Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments. The Journal of urology. 2004;171(3):1212-5. doi: 10.1097/01.ju.0000110631.81774.9c.
- 73. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cioffi A, Cavalleri S, et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. The Journal of urology. 2010;184(3):1028-33. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.069.
- 74. Kojima Y, Takahashi N, Haga N, Nomiya M, Yanagida T, Ishibashi K, et al. Urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy: pathophysiology and intraoperative techniques to improve surgical outcome. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association. 2013;20(11):1052-63. doi: 10.1111/iju.12214.
- 75. Mulhall JP. Defining and reporting erectile function outcomes after radical prostatectomy: challenges and misconceptions. The Journal of urology. 2009;181(2):462-71. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.047.

- 76. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of surgery. 2004;240(2):205-13.
- 77. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2005;294(4):433-9. doi: 10.1001/jama.294.4.433.
- 78. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. The American journal of surgical pathology. 1992;16(4):315-24.
- 79. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases. 1987;40(5):373-83.
- 80. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA: a cancer journal for clinicians. 2008;58(2):71-96. doi: 10.3322/CA.2007.0010.
- 81. Tewari A, Srivasatava A, Menon M, Members of the VIPT. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. BJU international. 2003;92(3):205-10.
- 82. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. BJU international. 2009;103(4):448-53. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08012.x.
- 83. Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM, Guzzo TJ, Netto G, Humphreys EB, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity Score matching. BJU international. 2011;107(12):1956-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09795.x.
- 84. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. BJU international. 2009;104(4):534-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08419.x.
- 85. Laurila TA, Huang W, Jarrard DF. Robotic-assisted laparoscopic and radical retropubic prostatectomy generate similar positive margin rates in low and intermediate risk patients. Urologic oncology. 2009;27(5):529-33. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.05.001.
- 86. Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO, Clark PE, Chang SS, Davis R, et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU international. 2010;106(7):1036-40. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09233.x.
- 87. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, Smith JA, Jr. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. Urology. 2006;67(2):360-3. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.029.

- 88. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. Urology. 2002;60(5):864-8.
- 89. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI, Edwards R, Skarecky DW. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology. 2004;63(5):819-22. doi: 10.1016/j.urology.2004.01.038.
- 90. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, Galfano A, Novara G, Mangano A, et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. BJU international. 2008;101(9):1145-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07513.x.
- 91. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. BJU international. 2009;104(7):991-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08532.x.
- 92. Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, Comperat E, Misrai V, Haertig A, et al. Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. World journal of urology. 2009;27(5):599-605. doi: 10.1007/s00345-009-0379-z.
- 93. Gainsburg DM, Wax D, Reich DL, Carlucci JR, Samadi DB. Intraoperative management of robotic-assisted versus open radical prostatectomy. JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons. 2010;14(1):1-5. doi: 10.4293/108680810X12674612014266.
- 94. Truesdale MD, Lee DJ, Cheetham PJ, Hruby GW, Turk AT, Badani KK. Assessment of lymph node yield after pelvic lymph node dissection in men with prostate cancer: a comparison between robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy in the modern era. Journal of endourology / Endourological Society. 2010;24(7):1055-60. doi: 10.1089/end.2010.0128.
- 95. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. European urology. 2012;62(3):431-52. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.044.
- 96. Hsu EI, Hong EK, Lepor H. Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. Urology. 2003;61(3):601-6.
- 97. Kowalczyk KJ, Levy JM, Caplan CF, Lipsitz SR, Yu HY, Gu X, et al. Temporal national trends of minimally invasive and retropubic radical prostatectomy outcomes from 2003 to 2007: results from the 100% Medicare sample. European urology. 2012;61(4):803-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.12.020.
- 98. McClinton S, Moffat LE, Scott S, Urbaniak SJ, Kerridge DF. Blood transfusion and survival following surgery for prostatic carcinoma. The British journal of surgery. 1990;77(2):140-2.

- 99. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2009;302(14):1557-64. doi: 10.1001/jama.2009.1451.
- 100. Lo KL, Ng CF, Lam CN, Hou SS, To KF, Yip SK. Short-term outcome of patients with robot-assisted versus open radical prostatectomy: for localised carcinoma of prostate. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine. 2010;16(1):31-5.
- 101. Breyer BN, Davis CB, Cowan JE, Kane CJ, Carroll PR. Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. BJU international. 2010;106(11):1734-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09333.x.
- 102. Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC, Jonsson MN, Volz DS, Steineck G, et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology. 2010;75(5):1092-7. doi: 10.1016/j.urology.2009.09.075.
- 103. Zorn KC, Orvieto MA, Gong EM, Mikhail AA, Gofrit ON, Zagaja GP, et al. Robotic radical prostatectomy learning curve of a fellowship-trained laparoscopic surgeon. Journal of endourology / Endourological Society. 2007;21(4):441-7. doi: 10.1089/end.2006.0239.
- 104. Ou YC, Yang CR, Wang J, Yang CK, Cheng CL, Patel VR, et al. The learning curve for reducing complications of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy by a single surgeon. BJU international. 2011;108(3):420-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09847.x.
- 105. Doumerc N, Yuen C, Savdie R, Rahman MB, Rasiah KK, Pe Benito R, et al. Should experienced open prostatic surgeons convert to robotic surgery? The real learning curve for one surgeon over 3 years. BJU international. 2010;106(3):378-84. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09158.x.
- 106. Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. European urology. 2011;59(1):1-6. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.026.
- 107. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. Journal of endourology / Endourological Society. 2010;24(12):2003-15. doi: 10.1089/end.2010.0295.
- 108. Bhayani SB, Pavlovich CP, Hsu TS, Sullivan W, Su L. Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy. Urology. 2003;61(3):612-6.
- 109. Hohwu L, Akre O, Pedersen KV, Jonsson M, Nielsen CV, Gustafsson O. Open retropubic prostatectomy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a comparison of length of sick leave. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2009;43(4):259-64. doi: 10.1080/00365590902834802.

- 110. Liberman D, Trinh QD, Jeldres C, Zorn KC. Is robotic surgery cost-effective: yes. Current opinion in urology. 2012;22(1):61-5. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834d543f.
- 111. Lotan Y. Is robotic surgery cost-effective: no. Current opinion in urology. 2012;22(1):66-9. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834d4d76.
- 112. Schroder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, et al. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. European urology. 2008;53(3):468-77. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.047.
- 113. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. European urology. 2012;62(3):418-30. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.046.
- 114. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. European urology. 2012;62(3):405-17. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045.
- 115. Parsons JK, Bennett JL. outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. Urology. 2008;72(2):412-6. doi: 10.1016/j.urology.2007.11.026.
- 116. Lim SK, Kim KH, Shin TY, Rha KH. Current status of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: how does it compare with other surgical approaches? International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association. 2013;20(3):271-84. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03193.x.
- 117. Kaul S, Savera A, Badani K, Fumo M, Bhandari A, Menon M. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. BJU international. 2006;97(3):467-72. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05990.x.
- 118. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. European urology. 2005;48(6):938-45. doi: 10.1016/j.eururo.2005.09.004.
- 119. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, De Gobbi A, Cavalleri S, et al. Preoperative criteria to select patients for bilateral nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. The journal of sexual medicine. 2010;7(2 Pt 1):839-45. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01589.x.
- 120. Boxer RJ, Kaufman JJ, Goodwin WE. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976. A review of 329 patients. The Journal of urology. 1977;117(2):208-13.
- 121. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. European urology. 2012;61(4):679-85. doi: 10.1016/j.eururo.2011.12.027.

- 122. Anderson JE, Chang DC, Parsons JK, Talamini MA. The first national examination of outcomes and trends in robotic surgery in the United States. Journal of the American College of Surgeons. 2012;215(1):107-14; discussion 14-6. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.02.005.
- 123. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. The Journal of urology. 2012;187(4):1392-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.11.089.
- 124. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. European urology. 2012;62(1):1-15. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.029.
- 125. Nelson B, Kaufman M, Broughton G, Cookson MS, Chang SS, Herrell SD, et al. Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. The Journal of urology. 2007;177(3):929-31. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.070.
- 126. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Prospective evaluation with standardised criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. European urology. 2010;57(3):363-70. doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.032.
- 127. Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B, Moniz RR, Chauhan S, Orvieto MA, et al. Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: report applying a standardized grading system. European urology. 2010;57(6):945-52. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.001.
- 128. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. European urology. 2010;57(3):371-86. doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.034.
- 129. Loppenberg B, Noldus J, Palisaar J. [Complications of radical retropubic prostatectomies based on the Martin criteria]. Der Urologe Ausg A. 2011;50(11):1403-11. doi: 10.1007/s00120-011-2603-x.
- 130. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. The Journal of urology. 2008;179(3):923-8; discussion 8-9. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.072.
- 131. Masterson TA, Cheng L, Boris RS, Koch MO. Open vs. robotic-assisted radical prostatectomy: a single surgeon and pathologist comparison of pathologic and oncologic outcomes. Urologic oncology. 2013;31(7):1043-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.12.002.
- 132. Smith JA, Jr., Chan RC, Chang SS, Herrell SD, Clark PE, Baumgartner R, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. The Journal of urology. 2007;178(6):2385-9; discussion 9-90. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.008.

- 133. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Albala DM, Mouraviev V, Polascik TJ, et al. Comparison of prostate-specific antigen recurrence-free survival in a contemporary cohort of patients undergoing either radical retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU international. 2008;102(1):28-32. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07607.x.
- 134. Vickers AJ, Bianco FJ, Serio AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, et al. The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(15):1171-7. doi: 10.1093/jnci/djm060.
- 135. Barocas DA, Salem S, Kordan Y, Herrell SD, Chang SS, Clark PE, et al. Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. The Journal of urology. 2010;183(3):990-6. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.017.
- 136. Busch J, Magheli A, Leva N, Hinz S, Ferrari M, Friedersdorff F, et al. Matched comparison of outcomes following open and minimally invasive radical prostatectomy for high-risk patients. World journal of urology. 2014. doi: 10.1007/s00345-014-1270-0.
- 137. Mullins JK, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC, Loeb S. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. The Journal of urology. 2012;188(6):2219-24. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.028.
- 138. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow up. European urology. 2010;58(6):838-46. doi: 10.1016/j.eururo.2010.09.010.

Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Christian Lindauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige

Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Vergleich der

radikalen retropubischen Prostatektomie und der radikalen Roboter-assistierten

Prostatektomie: single surgeon Erfahrung an der Urologischen Klinik der Charité -

Universitätsmedizin Berlin" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter

verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer

Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements

for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte

zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische

Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen)

entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die

in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, 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."

Berlin, den 31.12.2014

88

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein Dank gilt PD Dr. Ahmed Magheli für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die vorbildliche Betreuung der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei PD Dr. Jonas Busch für die zahlreichen Doktorandentreffen sowie die Unterstützung bei Statistik und Durchsicht der Arbeit bedanken.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung während des Studiums und der Promotion. Meinem Vater und Bruder für die Korrektur der Arbeit sowie die zahlreichen wertvollen Ratschläge.