

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

DISSERTATION

**Vergleich der pathologischen und onkologischen Ergebnisse nach
roboterassistierter, laparoskopischer und retropubischer radikaler
Prostatektomie bei adipösen Patienten – Ergebnisse einer
retrospektiven Analyse mittels Propensity-Score-Matching**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Antje Johannsen

aus Bernau

Datum der Promotion: 5. Juni 2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	4
1. EINLEITUNG.....	6
1.1 Epidemiologie.....	6
1.2 Ätiologie, Diagnostik und prognostische Faktoren beim Prostatakarzinom.....	6
1.2.1 Digital-rektale Untersuchung.....	8
1.2.2 Prostataspezifisches Antigen.....	8
1.2.3 Transrektaler Ultraschall.....	9
1.2.4 Prostatabiopsie.....	10
1.2.5 Neue bildgebende Verfahren.....	10
1.2.6 Ausbreitungsdiagnostik.....	11
1.3 Histopathologische Beurteilung des Prostatakarzinoms.....	14
1.3.1 Anatomische Grundlagen.....	14
1.3.2 Histopathologie.....	15
1.3.3 Grading.....	15
1.4 Positive Schnittränder nach Prostatektomie.....	17
1.4.1 Definition des positiven Schnittrandes.....	17
1.4.2 Bedeutung positiver Schnittränder für die Prognose.....	17
1.5 Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	18
1.5.1 Radikale Prostatektomie.....	18
1.5.1.1 Retropubische radikale Prostatektomie.....	19
1.5.1.2 Laparoskopische radikale Prostatektomie.....	20
1.5.1.3 Robotergestützte radikale Prostatektomie.....	20
1.5.2 Strahlentherapie.....	20
1.5.3 Alternative Therapien.....	23
1.5.4 Aktive Überwachung.....	23
1.6 Übergewicht und radikale Prostatektomie.....	24
1.6.1 Definition des adipösen Patienten: Body Mass Index.....	24
1.6.2 Einfluss des Body Mass Index auf die Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie.....	25
2. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT.....	26
3. PATIENTEN UND METHODEN.....	27
3.1. Grundlagen der Datenerfassung.....	27
3.1.1 Charakterisierung des Patientengutes.....	27
3.1.2 Propensity Score (PS) matching.....	27
3.2 Statistische Methoden der Datenverarbeitung.....	28

4.	ERGEBNISSE.....	28
4.1	Vergleich der präoperativen Variablen nach roboterassistierter, laparoskopischer und retropubischer radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten	28
4.1.1	Präoperative Patientencharakteristik und präoperative Variablen radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching.....	28
4.1.1.1	Alter zum Operationszeitpunkt.....	28
4.1.1.2	Präoperativer PSA-Wert.....	29
4.1.1.3	Präoperativer klinischer Gleason-Score	29
4.1.1.4	Erfahrung des Operateurs.....	30
4.1.1.5	Nerverhaltung.....	30
4.1.2	Präoperative Patientencharakteristik und präoperative Variablen radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach PS matching.....	30
4.1.2.1	Alter zum Operationszeitpunkt.....	30
4.1.2.2	Präoperativer PSA-Wert.....	31
4.1.2.3	Präoperativer klinischer Gleason-Score.....	31
4.1.2.4	Erfahrung des Operateurs.....	32
4.1.2.5	Nerverhaltung.....	33
4.1.2.6	Präoperatives klinisches Stadium.....	33
4.2	Vergleich der pathologischen Ergebnisse nach roboterassistierter, laparoskopischer und retropubischer radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten.....	34
4.2.1	Gleason-Score.....	34
4.2.2	Pathologisches Stadium.....	35
4.2.3	Positive Schnittränder.....	35
4.3	Vergleich der onkologischen Ergebnisse nach roboterassistierter, laparoskopischer und retropubischer radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten.....	36
4.3.1	Überleben radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten.....	36
4.3.2	Präoperative Prädiktorenanalyse der positiven Schnittränder radikal prostatektomierter Patienten.....	38
5.	DISKUSSION.....	40
5.1	Bedeutung der Arbeit im internationalen Vergleich.....	40
5.2	Pathologische Ergebnisse radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten.....	40
5.3	Überleben radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten.....	42
5.4	Uni- und multivariable Prädiktorenanalyse.....	42
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	44
7.	VERÖFFENTLICHUNG.....	46
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	47

9. LEBENSLAUF.....	63
Erklärung.....	66
Danksagung.....	67
Abbildungsverzeichnis.....	68
Tabellenverzeichnis.....	69
Abkürzungsverzeichnis.....	71

Abstract

Introduction

The aim of this study was to investigate pathological and oncological outcomes of obese patients with body mass index (BMI) ≥ 30 who underwent robotassisted radical prostatectomy (RARP) compared with laparoscopic radical prostatectomy (LRP) or open retropubic radical prostatectomy (RRP) since limited comparative data exist with regard to oncological and survival outcomes.

Methods

Out of 5.493 patients from prospective databases from two academic centers, 859 patients with BMI ≥ 30 were identified. A total of 194 patients who underwent RARP were propensity score (PS) matched 1:1 to LRP or RRP cases. PS-matching variables included prostate-specific antigen (PSA), biopsy Gleason score, clinical stage, surgeon experience, and nervesparing technique. Predictors of positive surgical margins (PSMs) were analyzed using logistic regression. Predictors of recurrence-free survival (RFS) were analyzed within Cox regression models. Overall survival was compared with RFS using the log-rank test.

Results

There were no statistically significant differences related to pathologic stage or lymph node metastases between surgical techniques. Pathologic Gleason scores <7 , $=7$, and >7 were not significantly different in the different groups. PSM in patients who underwent RARP, LRP, and RRP, were also not significantly different. Preoperative PSA and clinical stage cT2 disease were independently associated with PSM. There were no significant differences in mean 3-year recurrence-free- and overall survival for RARP, LRP, and RRP. Biopsy Gleason score >7 , PSM, and clinical stage two were independent predictors of decreased RFS.

Conclusions/“take home points“

RARP demonstrates similar pathological and oncological results compared with LRP or RRP for obese patients. Despite its reported benefits in terms of decreased blood loss and shorter hospital stay, no significant advantages of RARP in this group of obese patients could be shown.

Abstrakt

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden die pathologischen und onkologischen Ergebnisse einer Kohorte von adipösen Patienten mit BMI ≥ 30 analysiert, die einer retropubischen radikale Prostatektomie (RRP), einer laparoskopischen radikalen Prostatektomie (LRP) oder einer robotergestützten radikalen Prostatektomie (RARP) zugeführt wurden. Da prospektive Studien zu dieser Fragestellung fehlen, war es das Ziel dieser Arbeit, erstmals ein propensity score (PS) matching einer Patientenkohorte durchzuführen, um den Einfluss verzerrender Faktoren bei dem Vergleich der operativen Techniken bei dieser Patientenpopulation weitgehend zu eliminieren.

Methodik

Von 5.493 Patienten aus prospektiv angelegten Datenbanken zweier akademischer Zentren, die eine RRP, LRP oder RARP erhielten, wurden 859 Patienten mit einem dokumentierten BMI ≥ 30 kg/m² identifiziert und in das PS matching eingeschlossen. Nach PS matching ergab sich eine Kohorte von 582 Patienten, jeweils 194 in jeder der drei Gruppen, so daß die Operationsmethoden RARP, LRP und RRP hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens miteinander verglichen werden konnten. Dabei wurde der Schwerpunkt auf pathologische und onkologische, nicht auf funktionelle Ergebnisse oder perioperative Komplikationsraten gelegt.

Ergebnisse

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen RARP vs. LRP sowie RARP vs. RRP in den präoperativen Variablen medianes Alter, medianer PSA-Wert, klinischer Gleason score >7 , klinisches Stadium cT2, Erfahrung des Operateurs >200 Fälle sowie nicht möglicher Nerverhalt.

Hinsichtlich der postoperativen pathologischen Ergebnisse nach erfolgtem PS matching ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Gleason scores <7 , $=7$ und >7 , bei den pathologischen Tumorstadien sowie bei der Rate an positiven Schnitträndern (PSM). Das mittlere geschätzte 3-Jahres-rezidivfreie Überleben und das 3-Jahres-Gesamtüberleben für RARP, LRP und RRP war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. In der uni- und multivariablen Prädiktorenanalyse für die Rate an PSM konnte gezeigt werden, dass höhere präoperative PSA-Werte und höhere klinische Stadien unabhängig voneinander mit einem höheren Risiko für PSM assoziiert waren. Ein Gleason score der Biopsie von >7 und das klinische Stadium cT2 konnten als unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres rezidivfreies Überleben identifiziert werden.

Schlussfolgerung/“take home points“

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten mit der RARP ähnliche PSM-Raten und – zumindest im kurzfristigen Verlauf – ähnliche onkologische Resultate erzielt werden wie mit der LRP und RRP. Obwohl Vorteile der minimal-invasiven Operationstechniken bezüglich des geringeren Blutverlustes und der kürzeren Krankenhausverweildauer von mehreren Arbeitsgruppen berichtet wurden, legen die Daten der vorliegenden Arbeit den Schluss nahe, dass die RARP keinen Vorteil hinsichtlich der pathologischen und onkologischen Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten gegenüber der LRP und der RRP bietet.

1. EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt in Deutschland mit 26,1% den häufigsten Tumor des Mannes und mit 10,8% die dritthäufigste Krebstodesursache dar [1]. Das Lebenszeitrisiko an Prostatakrebs zu erkranken beträgt 13,2%, das Sterberisiko 3,3%. Die Zahl der jährlich in Deutschland entdeckten Prostatakarzinome lag 2010 bei etwa 65.800 [1]. Für 2014 werden 70.100 Neuerkrankungen erwartet. Die Inzidenz beträgt 97,8 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Sie steigt exponentiell mit zunehmendem Lebensalter an und schwankt weltweit stark. Im internationalen Vergleich liegt die Erkrankungsrate des Prostatakrebses in Deutschland an achter Stelle. Am höchsten sind die Erkrankungsraten in Schweden, Frankreich und den USA, am niedrigsten in den Niederlanden, Österreich und Polen. Betrachtet man die weltweite Prävalenz, zeigen sich ethnische und geographische Unterschiede noch deutlicher, so liegt die niedrigste Prävalenz in Asien bei ca. 12 % und die höchste in der schwarzen Bevölkerung in den USA bei mehr als 30 % [2]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in den westlichen Industrieländern auf Grund einer höheren Lebenserwartung mehr Männer das Erkrankungsalter erreichen und die Diagnostik sowie die statistische Datenerfassung in der Regel effizienter sind. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose beträgt 71,4 Jahre, somit ist das PCa ein Malignom des älteren Mannes. Trotz einer insgesamt zunehmenden Inzidenz ist die Mortalitätsrate jedoch nur geringfügig angestiegen. In den USA durchgeführte Langzeitstudien ergaben einen Inzidenz-Anstieg des PCa um 85 % zwischen 1987 und 1992. Auch die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland erhöhte sich von 17.000 auf mehr als 48.000 zwischen 1987 und 2002 [3]. Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate des Prostatakarzinoms in den USA in den Jahren 1973-77 noch 70%, so lag sie zwischen 1988-89 bei 94%. In Deutschland liegt sie aktuell bei 93% [1]. Dies wird auf eine in den letzten Jahrzehnten deutlich zunehmende Früherkennung und damit wahrscheinlich einhergehende höhere Heilungsrate zurückgeführt [4].

1.2 Ätiologie, Diagnostik und prognostische Faktoren beim Prostatakarzinom

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms wurde intensiv untersucht, konnte aber bisher nicht endgültig geklärt werden. Sie ist wahrscheinlich multifaktoriell, wobei viele

Variablen, wie Alter, Rasse, Umwelteinflüsse und Ernährung, virale und endokrine Faktoren sowie die familiäre Genese als Risikofaktoren zu betrachten sind. Testosteron hat einen nachgewiesenen begünstigenden Effekt auf das Tumorwachstum eines bestehenden Prostatakarzinoms, scheint jedoch bei der Entstehung des PCas keine wesentliche Rolle zu spielen [2]. Das Alter ist einer der größten Risikofaktoren. Eine hereditäre Komponente ist beim Prostatakarzinom in zahlreichen Studien belegt worden. 15% von Männern mit Prostatakrebs haben einen Verwandten 1. Grades mit der gleichen Erkrankung, im Vergleich zu etwa 8% der Gesamtbevölkerung. Wenn zwei oder mehr direkte Verwandte erkrankt sind, erhöht sich das Risiko um das 5- bis 11-fache [5]. Ursächlich für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind offenbar diverse Gendefekte, die häufig familiär prädisponiert auftreten. Es wurden Gendefekte auf den Chromosomen 1,7,10,13 und 16 beschrieben [6]. Bei einem an PCa Erkrankten kommen unter anderem verschiedene Mutationen des Androgenrezeptors vor. Des Weiteren ist die Inaktivierung verschiedenster Tumorsuppressorgene mit der Entstehung von PCas assoziiert worden. Eine Überfunktion von Onkogenen trägt zur Tumorentstehung bei [6]. Eine herabgesetzte Aktivität der 5- α -Reduktase vom Typ II verringert hingegen das Risiko der Entstehung eines Karzinoms [7,8].

Daten aus Europa und den USA legen nahe, dass auch die ethnische Zugehörigkeit Einfluss auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms hat. So besteht bezüglich der Inzidenzraten in Europa ein Nord-Süd-Gefälle und in den USA haben Afroamerikaner mit 271 Neuerkrankungen/ 100.000 Einwohner ein höheres Risiko im Vergleich zu Kaukasiern mit 176/ 100.000 [3]. In die USA immigrierte Südostasiaten weisen im Vergleich zu ihren Ursprungsländern eine höhere PCa-Erkrankungsrate auf [9,10] In mehreren Studien wurde gezeigt, dass sich das Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms um das 1,8- bis 2,9-fache erhöht, wenn sich die Ernährung wie in den Industrienationen zugunsten tierischer Fette verschoben hat [11]. Auch das Risiko für einen Tumorprogress bei bereits bestehendem PCa erhöht sich um den Faktor 2,5 bis 3. Den PSA-Wert senken kann dagegen offensichtlich eine vegetarische Ernährungsweise [12]. Die niedrige Inzidenzrate des PCa in Asien wird zumindest teilweise auf die Ernährung, differierend zur westlichen Welt, mit einem hohen Gehalt an Phyto-Östrogenen, z. Bsp. Ligane in Sojabohnen, sowie Flavone/ Isoflavone in Obst und Gemüse zurückgeführt. Die Phyto-Östrogene bewirken beim PCa einen hemmenden Effekt am Östrogenrezeptor, eine erhöhte

Apoptoserate und eine Downregulation der Neoangiogenese sowie Abnahme der zirkulierenden Androgene [13].

Die von den gesetzlichen Krankenversicherungen angebotene jährliche Früherkennungsuntersuchung wird in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr, bei familiär gehäuften Auftreten von Prostatakarzinomen bereits ab dem 40. Lebensjahr empfohlen.

Sie besteht in Deutschland aus der gezielten Anamnese, der körperlichen Untersuchung des äußeren Genitales und der rektalen Tastuntersuchung der Prostata.

Als weitere Früherkennungsuntersuchungen können die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS) dienen. Das PSA hat neben der diagnostischen auch eine Bedeutung bei der prognostischen Einteilung des noch unbehandelten Prostatakarzinoms sowie bei der Verlaufsbeurteilung des bereits behandelten Prostatakarzinoms [2].

1.2.1 Digital-rektale Untersuchung

Die DRU ist eine einfach durchzuführende Untersuchung, bei der die Größe, Konsistenz und Abgrenzbarkeit der Prostata beurteilt werden kann. Veränderungen der Oberfläche der Prostata und der Verschieblichkeit der darüberliegenden rektalen Schleimhaut ermöglichen die Erkennung typischer, also peripher gelegener Tumore, die meist in den dorsalen und lateralen Anteilen der Drüse entstehen. Tumoren der Transitionalzone, die in 15-20% vorhanden sein können, können dagegen meist nicht durch die DRU erkannt werden. Bei alleiniger Durchführung einer DRU liegt die Entdeckungsrate eines Prostatakarzinoms bei asymptomatischen Männern daher nur bei 1-3% [14]. Als typischer karzinomssuspekter Befund, allerdings nicht im Frühstadium, gilt die tastbare knotige Induration der Prostata.

1.2.2 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist eine Serin-Protease aus der Gruppe der Kallikreine, deren physiologische Aufgabe die Verflüssigung des Samens darstellt [15]. Aufgrund der Organspezifität ist das PSA für die Tumornachsorge hervorragend geeignet, wird aber auch für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung des Prostatakarzinoms genutzt. Einschränkend für letztere gilt jedoch die Tatsache, dass das PSA nicht karzinomspezifisch ist und daher eine Reihe weiterer Erkrankungen (Prostatitis,

Harnwegsinfekt), Veränderungen (benigne Prostatahyperplasie) und Manipulationen (DRU, Katheterismus, Endoskopie des unteren Harntraktes, Biopsie, Sport, sexuelle Betätigung) eine PSA-Erhöhung im Serum zur Folge haben können [16]. In Spezifität und Sensitivität ist das PSA als unabhängige Variable der DRU und dem transrektalen Ultraschall (TRUS) überlegen [17,18]. Der bisher akzeptierte Grenzwert für eine PSA-Erhöhung von 4 ng/ml wird inzwischen weitgehend zugunsten von altersabhängigen, mit zunehmendem Alter ansteigenden Referenzwerten verlassen [19]. Da eine mäßige PSA-Erhöhung zwischen 4 und 10 ng/ml auch bei 20% der Männer mit benigner Prostatahyperplasie gefunden wird und in dieser Spanne nur bei etwa 25% der Männer ein Karzinom nachgewiesen wird, hat sich die zusätzliche Bestimmung des prozentualen freien PSA zur Differenzierung zwischen benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom bewährt. Hier gilt eine Schwelle von 15%, unterhalb derer das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ansteigt. [20]. Für den Bereich des Gesamt-PSA zwischen 2,5 und 4 ng/ml hat sich das prozentuale freie PSA ebenfalls zur Differenzierung bewährt, hier gilt jedoch eine höhere Schwelle von 27% [21]. Weiterhin können auch die Parameter PSA-Dichte (Quotient aus PSA-Wert und Drüsenvolumen) und die PSA-Anstiegsrate pro Jahr herangezogen werden, um unnötige Biopsien zu vermeiden [22]. Von großer Bedeutung ist dabei, dass die seriellen PSA-Bestimmungen mit dem gleichen Testassay erfolgen, da zusätzlich zur bekannten intraindividuellen Schwankungsbreite auch nicht unerhebliche Abweichungen in den Messergebnissen unterschiedlicher Bestimmungsverfahren bekannt sind. Als diagnostisch präziser gegenüber dem PSA und auch der Kombination aus PSA und freiem PSA hat sich kürzlich der Prostate Health Index (Phi) erwiesen [23]. Hierbei handelt es sich um die Formel $p2PSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$, die in einer Multicenterstudie an 1362 Patienten evaluiert wurde.

1.2.3 Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall (TRUS) mittels hochfrequenter bi- oder multipolarer Sonden ermöglicht eine bessere Beurteilung und Gewebedifferenzierung der Prostata als der suprapubische Ultraschall. Die Kontur des Organs im für die Karzinomentstehung wichtigen dorsalen Anteil, die Abgrenzung zu Nachbarstrukturen und die genaue Volumenbestimmung machen den TRUS für die Diagnostik wertvoll. Dennoch liegen die Sensitivität und die Spezifität des TRUS für die Diagnostik des

Prostatakarzinoms mit 17-57% bzw. 40-63% noch zu niedrig, da die karzinomtypischen echoarmen Areale auch durch entzündliche Prozesse, Atrophien oder auch benignes hyperplastisches Gewebe bedingt sein können und bis zu einem Drittel der Karzinome isodens oder sogar hyperdens zum benignen Gewebe erscheinen [24,25]. Des Weiteren imponiert schon das gutartige Prostatagewebe durch häufige Kalzifizierungen und Zysten heterogen und auch Karzinomgewebe kann inhomogen zur Darstellung kommen. Trotz dieser Limitationen stellt der TRUS den Goldstandard für die bildgesteuerte Prostatabiopsie dar. Auch für das präoperative Staging im Hinblick auf die Bestimmung des Prostatavolumens und die Beurteilung der Kapselintegrität und einer möglichen Samenblaseninfiltration wird er routinemäßig durchgeführt [26].

1.2.4 Prostatabiopsie

Als Indikation für die Durchführung einer Prostatabiopsie gilt mindestens eines der folgenden Kriterien: eine PSA-Erhöhung von > 4 ng/ml, ein karzinomverdächtiges Areal im TRUS und/oder eine karzinomverdächtige Induration bei der DRU [26]. Dabei wird empfohlen, die Biopsie TRUS-gestützt durchzuführen und mindestens 10 Stanzzyylinder aus beiden Seitenlappen der Prostata in systematischer Weise zu entnehmen. Sonographisch auffällige Areale sollten eventuell zusätzlich gezielt biopsiert werden. Ein antibiotischer Schutz kann die mögliche Komplikation einer iatrogenen Prostatitis wirksam vermeiden. Weitere mögliche Folgen sind Blutungen aus Urethra oder Darm sowie die Hämospemie. Als Alternative zur transrektalen Prostatabiopsie steht der transperineale Zugangsweg zur Verfügung, der Vorteile hinsichtlich der Gewinnung guter Stanzzyylinder, aufgrund des anatomisch günstigeren Punktionswinkels, sowie der deutlich geringeren Infektionsgefahr bietet [27]. Die bislang treffsicherste, aber auch aufwändigste Technik ist die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie [28].

1.2.5 Neue bildgebende Verfahren

Durch Kombination von verschiedenen Techniken wurde versucht, die limitierte diagnostische Aussagekraft des TRUS zu verbessern [29]. Dazu dienen Verfahren wie der Kontrastmittel-Ultraschall, die Elastographie, das Histoscanning, die neuronale Netzwerkanalyse ANNA C-TRUS oder das BiopSee[®]-Verfahren, die in unterschiedlicher Weise die Gewebebeschaffenheit der Prostata durch

Veränderungen der Perfusion, des Gewebedruckes, Graustufenanalyse, computergestützte Analyseverfahren oder Fusion von TRUS mit hochauflösenden MRT-Datensätzen untersuchen und den Anspruch haben, karzinomsuspekte Areale besser sichtbar machen zu können [30,31]. Einige dieser Verfahren verfügen zudem über eine Navigationsmöglichkeit, um die suspekten Areale präzise im TRUS biopsieren zu können, wie das MRT-gestützte stereotaktische BiopSee®-Verfahren. Der Aufwand an Software und Hardware ist zum Teil erheblich. Alle diese Verfahren müssen zudem in Echtzeit angewendet werden und sollten daher direkt mit einer Prostatabiopsie verbunden werden. Da dies logistisch und ethisch nicht immer möglich bzw. indiziert ist, werden bildmorphologische Darstellungen suspekter Bezirke der Prostata vom Untersucher gespeichert und dem Behandler zur Verfügung gestellt, der wiederum anhand dieser Bilder während der Biopsie die angegebenen Bezirke zu punktieren versucht. Da die Ultraschall-Untersuchung per se schon stark untersucherabhängig ist, birgt dies eine zusätzliche Fehlermöglichkeit, die zusammen mit den noch hohen Kosten für die neuen diagnostischen Verfahren erklärt, warum diese noch keinen Einzug in die Routine gefunden haben. Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt als endorektales Verfahren eine den anderen Schnittbildgebungen überlegene Beurteilung der Prostata, reicht aber bei einer Sensitivität von < 90% zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms allein nicht aus. Sie wird derzeit nicht mehr empfohlen und ist vom sogenannten multiparametrischen MRT abgelöst worden, welches die bislang zuverlässigste Bildgebung der Prostata zur Karzinomdiagnostik darstellt und sich auch als Basis für die Fusion mit dem TRUS zur Biopsie eignet [32,28].

1.2.6 Ausbreitungsdiagnostik

Die Ausbreitungsdiagnostik oder auch das „staging“ erfolgt nach dem TNM- (Tumor-, Nodus-, Metastasen-) Schema der UICC (Union internationale contre le cancer). [33]. Die T-Kategorie beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, die N-Kategorie den Befall der regionären Lymphknoten und die M-Kategorie die Fernmetastasierung.

Tabelle 1: TNM für das Prostatakarzinom, 7. Auflage 2009

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund ("incidental carcinoma") in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Blasen Hals, Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

Tabelle 2: UICC-Stadien des Prostatakarzinoms, 7. Auflage

Stadium I	T1a - T1c	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M1
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Nach erfolgter Diagnose eines Prostatakarzinoms wird die Ausbreitungsdiagnostik nur für folgende Risikokriterien empfohlen: Bei Vorliegen eines Gleason-Scores von mindestens 8, einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem klinischen Tumorstadium von mindestens T3 (Indikatoren eines hohen Risikos) sollte eine Schnittbildgebung des Beckens, vorzugsweise als MRT, sowie eine Skelettszintigraphie durchgeführt

werden, bevor eine Therapieentscheidung gefällt wird [26]. Letztere muss auch bei Schmerzen im Bereich des Beckens, der Wirbelsäule oder der Extremitäten veranlasst werden.

Das CT ist dem MRT bei der Beurteilung möglicher Lymphknotenmetastasen ebenbürtig, bei der Beurteilung des Lokalbefunds jedoch unterlegen [34]. Das Lymphknotenstaging ist beim Prostatakarzinom für die Prognose und weitere Therapie von großer Bedeutung. Aufgrund verschiedener Überlegungen wie dem Wunsch nach möglichst genauem Staging der für eine Strahlentherapie vorgesehenen Patienten, sowie dem Postulat, Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine radikale Entfernung der Prostata wegen der ohnehin notwendigen systemischen Therapie zu ersparen, wurde die laparoskopische pelvine Lymphadenektomie als reine Staging-Operation seit den Achtzigerjahren zunehmend angewandt. Hierbei werden die obturatorischen und iliakalen Lymphknoten bds. entfernt, die im ersten Stadium der Metastasierung des Prostatakarzinoms häufig, aber nicht ausschließlich, befallen sind. In den letzten Jahren hat sich zunehmend ein Paradigmenwechsel vollzogen, indem die radikale Prostatektomie auch im Falle einiger weniger Lymphknotenmetastasen als sinnvoll angesehen wird, da sich gezeigt hat, dass selbst im Falle späterer Progression und Fernmetastasierung die sonst häufige lokale Morbidität vermieden werden kann. Dieses Konzept setzt im Allgemeinen voraus, dass es sich um subklinische, mikroskopische Lymphknotenmetastasen handelt und nach erfolgter Prostatektomie eine adjuvante Behandlung angeschlossen wird. Damit wird die Lymphknotendiagnostik nur für Patienten empfohlen, die der intermediären (PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 und errechnetes Risiko für Lymphknotenbefall > 7%) oder hohen Risikogruppe angehören (PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score mindestens 8). Untersuchungen legen nahe, dass nur noch die sogenannte ausgedehnte Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte (obturatorische, iliakal interne und iliakal externe Lymphknoten bds.). Sie wird entweder als Staging vor Strahlentherapie oder im Rahmen der Prostatektomie, zunehmend aber nicht mehr als intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt. Die laparoskopische pelvine Lymphadenektomie ist daher heute ein seltenerer Eingriff geworden als noch vor 10 Jahren. Für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen finden heute Nomogramme und Risikotabellen weit verbreitete Verwendung.

Bei der Skelettszintigraphie muss bedacht werden, dass bei ossären Veränderungen die Sensitivität zwar sehr hoch, die Spezifität in Bezug auf tatsächliche Metastasen eines Prostatakarzinoms dagegen niedrig ist. Daher sollten positive Befunde gegebenenfalls in einer nachfolgenden Schnittbilddiagnostik kontrolliert werden [26]. Auf der anderen Seite kann ein Nachweis eines veränderten Knochenstoffwechsels in der Skelettszintigraphie ein früher Hinweis auf eine Metastase sein, die in der Röntgendiagnostik noch nicht sichtbar ist.

Die Einteilung in drei Risikogruppen (niedrig, intermediär und hoch) wird üblicherweise mittels der D`Amico-Klassifikation anhand von PSA-Wert, Gleason-Score und dem klinischen Tumorstadium getroffen und hat grundlegende Bedeutung für die Wahl der geeigneten Therapie [35]. Alternativ kann diese Risikoabschätzung auch mittels geeigneter, validierter Nomogramme erfolgen.

Tabelle 3: D`Amico-Risiko-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Klassifikation	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko
PSA	≤10 ng/ml	>10 bis 20 ng/ml	>20
Gleason-Score	≤6	*7	* ≥8 ng/ml
cT-Kategorie	1c oder 2	* 2b	* 3

*oder

1.3 Histopathologische Beurteilung des Prostatakarzinoms

1.3.1 Anatomische Grundlagen

Die Prostata liegt mit der Basis am Blasenhal, eine Art inneren Schließmuskel bildend, und mit dem Apex am Übergang zur Harnröhre bis vor den äußeren Schließmuskel. An der Basis befinden sich dorsal die beiden Samenblasen. In die prostatische Harnröhre münden eine Vielzahl von Drüsen mit ihren Ausführungsgängen. Histologisch gesehen besteht die Prostata aus 40-50 tubulo-alveolären Einzeldrüsen mit einschichtigem, hochprismatischen, aber auch mehrschichtigem Epithel [36].

Die Funktion dieser exokrinen Drüse besteht in der Sekretion des PSA, der sauren prostataspezifischen Phosphatase und weiteren Enzymen. Man unterscheidet nach Neal die transurethrale Transitionalzone, die zentrale Zone, die periphere Zone und die anteriore fibromuskuläre Zone. Die Transitionalzone, deren Vergrößerung für die

benigne Prostatahyperplasie verantwortlich ist, macht nur 5-10% des Drüsengewebes aus, enthält Drüsen lateral des Colliculus seminalis und wird nach dorsal und basal von der konischen Zentralzone umhüllt, welche bis zum Blasenansatz reicht und die Samenwege enthält. Den größten Anteil nimmt die dorsolateral gelegene periphere Zone ein, in der etwa 70-80 % der Prostatakarzinome auftreten, die aber als dem Rektum zugewandte Hinterfläche der Prostata der Palpation gut zugänglich ist. In bis zu 25 % tritt das PCa in der Transitionalzone auf und ein geringer Prozentsatz in der zentralen Zone [37]. Das anteriore fibromuskuläre Stroma liegt der Transitionalzone und der peripheren Zone ventral auf und enthält kaum Drüsen. Die Prostata ist extraperitoneal gelegen und wird von den beiden Blättern der endopelvinen Faszie, einer derben fibroelastischen Kapsel, umhüllt. Innerhalb dieser Faszie verlaufen dorsolateral bds. im sogenannten neurovaskulären Bündel die Nervi Cavernosi, die für die Erhaltung der erektilen Funktion geschont werden müssen.

1.3.2 Histopathologie

Prostatakarzinome sind zu 95% Adenokarzinome. Histologische Varianten sind das azinäre, muzinöse, das adenozytische, oder das duktales Prostatakarzinom. Kleinzellige, neuroendokrine Karzinome der Prostata, Urothelkarzinome sowie Plattenepithelkarzinome kommen sehr selten vor. Nicht epithelialen Ursprungs und damit äußerst selten sind Sarkome, Neuroblastome, Keimzelltumoren oder Lymphome der Prostata [6].

Als mögliche Karzinomvorstufe ist die high-grade prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) anzusehen. Die atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP) ist dagegen keine Karzinomvorstufe, sollte jedoch als auffälliges Drüsengewebe zu einer engmaschigen biopsischen Kontrolle Anlass geben [26].

1.3.3 Grading

In Deutschland wurde vom pathologisch-urologischen Arbeitskreis das Grading nach Hellschlag etabliert, welches jedoch international nicht gebräuchlich ist [38]. Neben dem internationalen WHO Gradingssystem nach Mostafi (1975), welches die Differenzierung und den Grad der zytologischen Kernatypien berücksichtigt, hat sich das Gleason-System, welches ausschließlich den Grad der Differenzierung beurteilt, international weitgehend durchgesetzt [39]. Der Tatsache Rechnung tragend, dass

innerhalb der vom Karzinom befallenen Prostata sowohl multiple Herde als auch verschiedene Differenzierungsgrade nebeneinander existieren können, wurde der sogenannte Gleason-Score entwickelt. Die beiden dominierenden Differenzierungsgrade, die von 1-5 reichen, werden addiert, so dass sich eine Summe zwischen 2-10 ergibt. Der erste Gleason-Wert entspricht dem quantitativ vorherrschenden Wachstumsmuster. Der Gleason-Wert 1 entspricht dicht aneinander liegenden Drüsen mit minimaler Stromainvasion. Das Wachstumsmuster 2 beschreibt variabelere Drüsenformen mit größerem Abstand und leichter Stromainvasion. Gleason 3 grenzt sich durch unregelmäßige Drüsen, gelegentlich kribriiforme oder papilläre Strukturen sowie mäßiger Stromainvasion von den vorgenannten ab. Das Wachstumsmuster 4 zeichnet sich durch kleine Drüsen, Verschmelzungen und eine deutliche Stromainvasion aus. Gleason 5 bezeichnet eine starke Stromainvasion, sehr kleine Drüsen oder Siegelringzellen, solides Epithel und eine zentrale Nekrose. Die Gleason-Klassifikation wurde 2004 in der International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz überarbeitet (Tabelle). [40].

Tabelle 4: Gleason Grading-Modifikation durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz 2004

Gleason 1	Umschriebene Knoten von dicht gepackten aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Muster 3).
Gleason 2	Ähnlich Muster 1, noch weitgehend umschriebene z.T. nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr so uniform wie in Muster 1.
Gleason 3	Diskrete Drüseneinheiten kleinere Drüsen als in Muster 1 und 2. Tumordinfiltrate zwischen nichtneoplastische Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleinste kribriiforme Tumorknoten.
Gleason 4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, oft hypernephroides Muster. Daneben auch große kribriiforme Drüsen mit unscharfen Grenzen.
Gleason 5	Keine klare Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen entsprechend einem Komedokarzinom umgeben von papillären, kribriiformen oder solide Tumormassen

Die Reproduzierbarkeit des Gleason-Gradings zwischen unterschiedlichen Pathologen hat sich als schlechter im Vergleich mit den WHO- und Helpap-Verfahren herausgestellt. Ein weiteres Problem dieses Grading-Systems ist die ungenügende Übereinstimmung der Befunde aus Stanzbiopsien mit dem histopathologischen Prostatektomiepräparat. So wird in bis zu 40% eine Unterschätzung des tatsächlichen, im Operationspräparat festgestellten Gleason-Scores, in 15-20% dagegen eine Überschätzung berichtet. Dies ist vor allem für eine Strahlentherapie von Bedeutung, aber auch für die Entscheidung zur Prostatektomie zu berücksichtigen. Inzwischen sind daher weitergehende Scores mit tertiärem und quaternärem Gleason-Wert entwickelt worden, um die Multifokalität und Heterogenität dieses Tumors prognostisch besser abbilden zu können. Um auch im Hinblick auf die bekannte Untersucherabhängigkeit eine mögliche Fehldiagnose und damit verbundene Risiken einer unnötigen radikalen Therapie zu minimieren, wird heute der Gleason-Wert von 2 nur noch selten vergeben.

1.4 Positive Schnittränder nach Prostatektomie

1.4.1 Definition des positiven Schnittrandes

Ein positiver Schnittrand (PSM) ist definiert als das Heranreichen des Tumors an den tuschemarkierten Absetzungsrand des Operationspräparates. Die Angabe des minimalen Abstandes vom Schnittrand in Millimetern wird zwar empfohlen, es existiert jedoch kein eindeutiger als unbedenklich zu bezeichnender Mindestabstand. Bei mikroskopischem Tumorbefall des Absetzungsrandes spricht man von einem Residualstatus R1, bei makroskopischem Tumorbefall dagegen von einer R2-Situation. Für die Beurteilung des Absetzungsrandes wird die komplette Einbettung des Prostatektomiepräparates für notwendig angesehen, da die verschiedenen Lokalisationen positiver Schnittränder prognostische Bedeutung haben.

1.4.2 Bedeutung positiver Schnittränder für die Prognose

Das Vorhandensein positiver Schnittränder geht im Allgemeinen mit einer schlechteren Prognose einher. Die häufigsten Lokalisationen, an denen positive Schnittränder bei radikaler Prostatektomie auftreten, sind der Apex und die posterolateralen Bereiche [41]. Dies korreliert möglicherweise mit dem Versuch,

durch Erhaltung der Gefäßnervenbündel und einem ausreichend langem Harnröhrenstumpf mit intaktem periurethralen Sphinktergewebe die postoperative erektile Funktion und die Kontinenz zu gewährleisten. Dies ist nur durch Schonung des Gewebes und weitgehendem Verzicht auf Koagulation zu erzielen, was eventuell mit Einbußen bei der Radikalität einhergehen könnte. Es fällt auf, dass die Lokalisation der positiven Schnittränder bei den verschiedenen Operationstechniken der radikalen Prostatektomie differieren. So sind positive Absetzgränder am Apex am häufigsten bei offener retropubischer und bei laparoskopischer Prostatektomie, bei perinealem Zugang jedoch am Blasenhalss [41]. Letztere treten bei retropubischer Prostatektomie am zweithäufigsten auf, gefolgt von der posterolateralen Lokalisation. Diese Verteilung ist bei laparoskopischer Prostatektomie in umgekehrter Reihenfolge beschrieben worden, wobei die lateralen positiven Schnittränder fast so häufig sind wie am Apex, jene am Blasenhalss aber deutlich seltener. Zwei kürzlich veröffentlichte retrospektive Untersuchungen an 13.434 bzw. 22.393 Patienten konnten eine niedrigere Rate an positiven Absetzgrändern nach RALP als nach RRP feststellen [42,43]. Generell gilt, dass die Rate an positiven Schnitträndern eindeutig umgekehrt proportional zur Erfahrung des Operateurs in der jeweiligen Technik ist [44].

1.5 Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

1.5.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RP) stellt das operative Standardverfahren zur Kuration des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar. In einer randomisierten prospektiven Studie konnte im Vergleich zu Watchful Waiting eine niedrigere erkrankungsspezifische sowie Gesamtmortalität als auch eine seltener Tumorprogression durch die RP gezeigt werden [45]. Ein kürzlich publiziertes update dieser Studie bestätigt diese Ergebnisse [46]. Allerdings ist der Überlebensvorteil nach RP mit 11% zwar statistisch signifikant, aber nicht sehr ausgeprägt. Ein Vorteil für die RP besteht jedoch nicht nur in der Senkung der Mortalität, sondern auch in einer geringeren späten Morbidität nach radikaler Operation. Der Nutzen der RP scheint vorwiegend für jüngere Patienten unter 65 Jahren und geringem bis intermediärem Risikoprofil gegeben zu sein. Zu einer anderen Einschätzung kommt die PIVOT-Studie, die 2012 veröffentlicht wurde [47]. Es handelt sich ebenfalls um

eine große randomisierte prospektive Studie, welche die RP mit dem Watchful Waiting verglich. Hier konnte kein signifikanter Vorteil in der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Mortalität anderer Ursache nach RP gezeigt werden. Jedoch wurde Kritik an der Studie geäußert, da aufgrund einer möglichen Verzerrung die Interpretation dieser Daten mit Vorsicht erfolgen sollte. So wurden nur 731 statt der im ursprünglichen Protokoll vorgesehenen 2000 Patienten randomisiert und es fand im Beobachtungs-Arm eine erhebliche Kontamination statt, da mehr als 20% dieser Patienten einen kurativen Therapieversuch erhielten. Somit könnte der Therapieeffekt der Prostatektomie verwässert worden sein.

Bei der RP wird die Prostata mit beiden Samenblasen vollständig entfernt. Sofern die Erzielung tumorfreier Resektionsrändern nicht gefährdet erscheint, wird neben der onkologisch kurativen Absicht und dem Kontinenserhalt auch ein Erhalt der Potenz angestrebt. Zur Vermeidung einer eventuellen Übertherapie sollte die RP nur bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren und mit einem Alter von unter 75 Jahren durchgeführt werden, wobei für Letzteres das biologische Alter und die Begleitmorbidität ausschlaggebend ist. [26].

Durch eine solche Patientenselektion und die Standardisierung der Operationstechniken können Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom heutzutage mit einer tumorspezifischen Überlebensrate von etwa 90 % rechnen [48]. Die RP kann offen retropubisch, offen perineal, laparoskopisch intra- oder extraperitoneal oder Roboter-assistiert intra- oder extraperitoneal durchgeführt werden.

1.5.1.1 Retropubische radikale Prostatektomie

Die offene radikale retropubische Prostatektomie (RRP) wurde 1904 von Young erstmals beschrieben [49]. Millin modifizierte 1945 die Technik, so dass eine simultane Lymphadenektomie möglich wurde [50]. Die moderne RRP wurde in den Achtziger Jahren von Walsh eingeführt, der insbesondere die Anatomie der Gefäßnervenbündel untersuchte und die potenzerhaltende Operationstechnik ermöglichte [51,52]. Dadurch wurde auch der Kontinenserhalt deutlich verbessert und die RP erhielt generell eine wesentlich höhere Akzeptanz und Verbreitung. Potentielle Vorteile des perinealen Zugangs sind geringere Invasivität und geringerer

Blutverlust verglichen mit dem retropubischen Vorgehen, bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen [53,54] Aufgrund der schwierigeren Lymphadenektomie hat sich der perineale Zugang jedoch nicht durchgesetzt. Bei der Therapie des lokal fortgeschrittenen und/oder lymphogen metastasierten PCa scheint sich derzeit ein Paradigmenwechsel zu vollziehen. Mehrere Studien legen nahe, dass die Resektion des Primärtumors auch im lymphknotenmetastasierten Stadium Vorteile für den Patienten bietet: zunächst kann eine lokale Kontrolle erreicht werden, die späterer Morbidität wie Obstruktion und Schmerzen und deren Folgebehandlungen vorbeugen kann. Des Weiteren scheint diese auch zu einem besseren Ansprechen unter einer ev. notwendigen späteren Systemtherapie zu führen, was man auf den unterbundenen Einfluss derjenigen Zellklone des Primärtumors zurückführt, welche für die Fernmetastasierung verantwortlich sind und deren Fehlen auch eine weitere Ausbreitung der bereits vorhandenen Metastasierung bremsen könnte [55,56,57,58]. Es liegen sogar retrospektive Auswertungen prospektiv geführter Tumorregister vor, die ein signifikant besseres Überleben nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit Fernmetastasen zeigen [59]. Derzeit sind prospektive Studien in Planung, welche die Systemtherapie des metastasierten PCa mit oder ohne Lokaltherapie (RP oder Strahlentherapie) prüfen [<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01751438>].

1.5.1.2 Laparoskopische radikale Prostatektomie

Die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) wurde 1992 in den USA von Schuessler et al. erstmalig beschrieben, jedoch noch als zu komplex für die Anwendung in der Routine bewertet [60,61]. Erst 1998 griffen französische Arbeitsgruppen die LRP wieder auf und optimierten die transperitoneale Technik so, dass sie besser durchführbar und auch reproduzierbar wurde [62,63,64]. Die Publikationen von Guillonnet und Vallancien lösten ein großes Interesse und die breite Anwendung der transperitonealen LRP in mehreren europäischen Zentren aus, die in den USA zunächst kein Echo fand [65,66,67]. Parallel dazu fand auch eine weitere Entwicklung der LRP statt, die statt des transperitonealen Zugangsweges die extraperitoneale Technik etablierte, die heute überwiegend zur Anwendung kommt, da sie zeitsparender ist und mit einem geringeren Risiko der Darmverletzung einhergeht [68,69,70]. Die transperitoneale und extraperitoneale LRP scheint hinsichtlich der Komplikationsrate und Mortalität jedoch insgesamt

gleichwertig zu sein, so dass nicht die Wahl der Operationstechnik, sondern die Erfahrung des Operateurs ausschlaggebend ist [71,72]. Nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren scheint die LRP mit einem höheren Risiko für positive Schnittränder als die RRP behaftet zu sein [73]. Die LRP hat sich aufgrund der etwas längeren Operationszeit und der deutlich längeren Lernkurve sowie der bislang nicht gezeigten Verbesserung der onkologischen und funktionellen Ergebnisse im Vergleich zur RRP nicht weltweit durchsetzen können. Dies liegt aber auch an der Entwicklung der robotergestützten radikalen Prostatektomie (RALP), die wiederum vor allem in den USA etabliert wurde.

1.5.1.3 Robotergestützte radikale Prostatektomie

Die erste RARP wurde von Binder et al. in Deutschland durchgeführt [74,75]. Durchgesetzt hat sich dieses Verfahren jedoch zunächst nicht in Europa, sondern in den USA, wo es weiterentwickelt wurde und inzwischen die breiteste Anwendung findet [76,77,78,79,80]. Die RARP zeichnet sich im Vergleich zur LRP durch eine kürzere Lernkurve, eine Verbesserung der Sicht durch die Dreidimensionalität, verbesserte Ergonomie, Elimination des Tremors und größere Freiheitsgrade bei technisch anspruchsvollen Schritten wie z.B. der Harnröhrenanastomose aus. Dies kann in kürzeren Operationszeiten und eventuell auch verbesserten Möglichkeiten bei der Nerverhaltung und der Vermeidung positiver Absetzungsränder resultieren [42,43]. Auf der anderen Seite stehen dem die deutlich längere präoperative Vorbereitung und vor allem die enormen Kosten entgegen. Laparoskopische Erfahrung scheint für die Lernkurve der RARP keine ausschlaggebende Rolle zu spielen, was für die Verbreitung dieser Technik in Konkurrenz zur LRP mitentscheidend war [81].

1.5.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat sich als Alternative zur kurativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms etabliert [82,83]. Folgende Applikationsformen der Strahlentherapie sind klinisch etabliert:

- Die perkutane, 3D-konformale Strahlentherapie, ggf. intensitätsmoduliert (IMRT)
- Die interstitielle LDR-(low dose rate) Brachytherapie mittels Seedimplantation

- Die interstitielle HDR-(high dose rate) Brachytherapie mittels Afterloading

Die dosis-eskalierte perkutane Strahlentherapie ist heute als Standard anzusehen. Die Gesamtdosis sollte über 72 Gy betragen und wird in Fraktionen von 1,8 - 2 Gy dosiert, woraus sich ein 6-8 wöchiger täglicher Applikationsmodus ergibt [84,85]. Die interstitielle Strahlentherapie als LDR-Brachytherapie scheint beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigen Risikokriterien der perkutanen Bestrahlung ebenbürtig zu sein und stellt für diese Indikation eine gleichwertige Alternative dar [86,26]. Der Stellenwert der HDR-Brachytherapie mittels Afterloading, der zunächst eher beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom gesehen wurde, ist in Ermangelung vergleichender Studien zur etablierten perkutanen Strahlentherapie weiterhin unklar [87]. Die Protonenbestrahlung ist momentan noch ein experimentelles Bestrahlungsverfahren, für das deutlich höhere Kosten, aber bislang kein Vorteil gegenüber der IMRT gezeigt werden konnte [88]. Bezüglich der Dosisrate ist bei der perkutanen Bestrahlung ein Trend zur Hypofraktionierung zu beobachten [89,90]. Dies hat auch zur Erprobung der hochenergetischen Therapie mittels CyberKnife beim Prostatakarzinom geführt [91,92]. Derzeit ist auch dieses Verfahren noch als experimentell zu bezeichnen.

Vergleichende randomisierte Studien der Phase III zwischen RP und Strahlentherapie fehlen. Eine schwedische Beobachtungsstudie an 34.515 Männern, von denen etwa 2/3 radikal prostatektomiert und 1/3 perkutan bestrahlt worden war, untersuchte die kumulative Inzidenz der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Mortalität anderer Ursache. Für das lokal begrenzte Prostatakarzinom zeigte sich für alle Risikogruppen ein Vorteil für die RP, lediglich bei lymphknoten- oder fernmetastasierten Patienten bestand kein Unterschied nach RP oder Bestrahlung [93]. Für Patienten mit ungünstigen Risikokriterien sowie für Patienten mit histologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen bei fehlenden Fernmetastasen stellt die perkutane Strahlentherapie, ggf. auf die Lymphabflusswege ausgedehnt, in Verbindung mit einer Androgendprivation einen Therapiestandard dar. Die Dauer der Hormontherapie sollte nach derzeitiger Studienlage 2-3 Jahre betragen, wobei sich eine zukünftige Verkürzung auf mindestens 1 Jahr in einigen Studien als möglicherweise ausreichend andeutet [94,26].

1.5.3 Alternative Therapien

Der Trend zu minimalinvasiveren Therapieformen des lokal begrenzten PCa sowie die Suche nach Methoden, die prinzipiell auch für eine fokale Therapie eingesetzt werden könnten, hat zur Entwicklung diverser thermischer Verfahren beim PCa geführt. Hier sind insbesondere der Hochintensive Fokussierte Ultraschall (HIFU) und die Kryotherapie zu nennen. Beide Verfahren sind noch nicht als Standardbehandlungen des PCa anzusehen, können aber für Patienten, bei denen eine der o.g. Therapieoptionen aus verschiedenen Gründen nicht in Frage kommt, angewendet werden. Bei beiden Verfahren handelt es sich im Prinzip um eine Thermoablation, beim HIFU mittels hochenergetischer Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde, die auf die Prostata fokussiert wird, bei der Kryotherapie um eine Kryoablation, die mittels TRUS-gesteuerter, perineal eingebrachter Sonde zu einer Nekrose des Prostatagewebes führt [95,96,97,98]. Bislang liegen keine randomisierten Vergleiche zwischen HIFU bzw. Kryotherapie und Prostatektomie oder Strahlentherapie vor, um den klinischen Nutzen dieser Verfahren beurteilen zu können. Beide Behandlungsmethoden werden auch bei Lokalrezidiven nach Strahlentherapie eingesetzt [99,100]. Verbesserungen der Bildgebung, wie sie derzeit im Bereich der MRT stattfinden, könnten diesen minimalinvasiven Methoden zukünftig zu mehr Bedeutung im Rahmen einer eventuell möglichen fokalen Therapie des Niedrig-Risiko-PCa verhelfen [101,102].

1.5.4 Aktive Überwachung

Im letzten Jahrzehnt ist durch Ergebnisse mehrerer Studien zum Überleben nach RP sowie zum Nutzen des PSA-Screenings die Erkenntnis gereift, dass eine verbesserte Diagnostik des PCa zwar das Überleben verbessern kann [103,104], andererseits bei Patienten mit Niedrig-Risiko-PCa aber auch eine Übertherapie darstellen kann [105]. Daher hat die aktive Überwachung (AS) bei selektionierten Patienten den Stellenwert einer Therapiealternative erlangt, die sich auch in der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie Prostatakarzinom niederschlägt [106,25]. Die AS sieht vor, dass eine kurative Therapie erst dann erfolgt, wenn aufgrund definierter Kriterien ein Progress des PCa eintritt. Die Kriterien, die für den Einschluss eines Patienten mit PCa in die AS gefordert werden, sind die folgenden:

- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- klinisches Stadium T1c und T2a
- Tumor in ≤ 2 Stenzen
- ≤ 50 % Tumor in einer Stanze

Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Kontroll-Biopsien sollen alle 12- bis 18 Monate vorgenommen werden. Die AS soll verlassen werden, wenn sich die PSA-Verdopplungszeit auf < 3 Jahre verkürzt oder sich der Malignitätsgrad auf einen Gleason-Score > 6 verschlechtert. In der bislang größten internationalen Studie zur AS bei 2494 Patienten stellte sich heraus, dass sich 72% der Patienten noch in der Studie befanden und 28% wegen Progress zu einer kurativen Therapie geraten worden war. Nach 2 Jahren hatten 77,3% der in der Studie verbliebenen Patienten noch keine Therapie des PCa benötigt [107].

Von der AS abgegrenzt werden muss das Watchful Waiting (WW), welches eine palliative Therapie erst bei klinischer Progression beinhaltet. Das WW sollte mit älteren Patienten erörtert werden, die nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, weil sie altersbedingt oder aufgrund einer höheren Komorbidität eine Lebenserwartung von < 10 Jahren haben [25]. Für das WW ist die T-Kategorie wie der PSA-Wert beliebig, der Gleason-Score sollte ≤ 7 betragen. Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle.

1.6 Übergewicht und radikale Prostatektomie

1.6.1 Definition des adipösen Patienten: Body-Mass-Index

Unter Übergewicht versteht man eine Erhöhung der Körperfettmasse. Sie wird im Allgemeinen mit dem Body-Mass-Index (BMI, Körpermassenindex) angegeben, der sich als Quotient aus dem Körpergewicht (Kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m^2) berechnet. Gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegen die BMI-Werte von normalgewichtigen Personen zwischen $18,5$ kg/ m^2 und

24,99 kg/m². Ab 30 kg/m² gelten Personen als übergewichtig. [108]. Zur Klassifikation des BMI wird folgende Einteilung der WHO benutzt:

Tabelle 5: Definition der BMI Gruppen

Klassifikation	Männlich	weiblich
Untergewicht	<20	<19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	25-30	24-30
Adipositas	30-35	30-35
Massive Adipositas	>35	>35

Alter und Geschlecht spielen bei der Interpretation des BMI eine wichtige Rolle. Da Männer in der Regel einen höheren Anteil von Muskelmasse an der Gesamtkörpermasse haben als Frauen, sind die Unter- und Obergrenzen der BMI-Werte bei Männern etwas höher.

1.6.2 Einfluss des Body Mass Index auf die Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie

Die Prävalenz von übergewichtigen Menschen steigt in den meisten Regionen weltweit deutlich an [108]. Übergewicht ist mit einer Reihe chronischer Erkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus und Koronare Herzerkrankung assoziiert [109,110] Übergewicht scheint auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nieren-, Endometrium-, Brust- und Kolonkarzinom zu korrelieren [111,112], im Hinblick auf das Risiko an Prostatakarzinom zu erkranken, ist die Datenlage jedoch widersprüchlich [113,114,115]. Eine aktuelle Studie bei Patienten mit unbehandeltem Niedrig-Risiko-PCa berichtete, dass Übergewicht mit einem signifikant höheren Progressionsrisiko unter AS einherging [116]. Studien, die die Auswirkung von Übergewicht auf postoperative histopathologische Parameter und biochemische Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie untersuchten, ergaben ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse [117,118,119,120,121,122]. Einige legten eine schlechtere Prognose von übergewichtigen Patienten nach Prostatektomie nahe, wobei unter Anderem eine Assoziation zwischen Übergewicht und ungünstigem biologischem Verhalten von Prostatakarzinom vermutet wurde. Mehrere Studien legten einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und höhergradigen Prostatakarzinomen, einem höheren Risiko für extraprostatitisches Wachstum und

PSM sowie höhere biochemische Rezidivraten nahe [119,123]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es wesentliche Limitationen dieser Studien gibt: neben der retrospektiven Natur der Untersuchungen, der möglichen Verzerrung durch die in den letzten Jahrzehnten beobachtete Stadienmigration, durch die immer mehr Patienten mit niedrigerem PSA-Wert und niedrigerem Tumorstadium einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, hat auch die Prävalenz des Übergewichts im gleichen Zeitraum zugenommen.

2. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

Die RRP bleibt bislang der weltweite Standard der chirurgischen Therapie des Prostatakarzinoms. Minimal-invasive Methoden wie die LRP und RARP haben sich aufgrund der Fortschritte technischer Entwicklungen sowie einer steigenden Nachfrage durch Patienten enorm verbreitet. Diese Techniken sind mit geringerem intraoperativen Blutverlust, vermindertem postoperativen Schmerz und kürzerer Hospitalisationszeit assoziiert worden [124]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie verglich erstmals die pathologischen und klinischen Ergebnisse nach RRP, LRP und RARP bei 1.566 unizentrischen Patienten mittels Propensity Score matching [125]. Die Rate an PSM war nach RARP höher als bei den anderen Techniken, was jedoch bei einer kurzen Nachbeobachtungszeit von 1,3 Jahren nicht zu einer höheren biochemischen Rezidivrate führte. Eine weitere Studie unserer Arbeitsgruppe konnte an 1.877 übergewichtigen Patienten mittels Propensity Score matching im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten nach RP eine Assoziation zwischen höherem BMI und ungünstigen pathologischen Ergebnissen sowie einer höheren biochemischen Rezidivrate nachweisen [123]. Diese Ergebnisse sind in Einklang mit Arbeiten anderer Arbeitsgruppen zur RP bei übergewichtigen Patienten [125,127]. In dieser Studie fanden jedoch Unterschiede in den Operationstechniken keine Berücksichtigung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, pathologische und onkologische Ergebnisse nach RRP, LRP und RARP bei übergewichtigen Patienten mit einem BMI ≥ 30 gegenüberzustellen, um Hinweise auf das bei diesen Patienten geeignetste Operationsverfahren zu erhalten. Dabei wurde erstmalig bei dieser Fragestellung die Methode des Propensity Score matching verwendet.

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Grundlagen der Datenerfassung

3.1.1 Charakterisierung des Patientengutes

5.493 Patienten aus zwei akademischen Zentren, die eine RP erhielten, wurden in prospektiv angelegten, durch positive Ethikvoten gestützten Datenbanken registriert. Hiervon wurden 859 Patienten mit einem dokumentierten BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ identifiziert und in das PS matching eingeschlossen. Zuvor mussten Fälle mit inkomplettem präoperativen Datensatz ($n = 3$) oder neoadjuvanter Behandlung ($n = 59$) ausgeschlossen werden. Die resultierende Gesamtgruppe vor Durchführung des Propensity Score (PS) matching bestand aus 859 Patienten, davon 194, die eine RARP erhielten, 408 Patienten die sich einer LRP unterzogen und 257 Patienten, die einer RRP zugeführt wurden. Innerhalb der folgenden Zeiträume erfolgten die Operationen in den einzelnen Gruppen: RRP: 06.01.1997-18.12.2012; LRP: 15.10.1999-25.02.2010 und RARP: 3.10.2005-18.12.2013.

Nach PS matching ergab sich eine Kohorte von 582 Patienten, jeweils 194 in jeder der drei Gruppen, so daß die Operationsmethoden RARP, LRP und RRP 1:1 hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens miteinander verglichen werden konnten.

3.1.2 Propensity Score (PS) matching

Durch die Methode des PS matching können zwei Patientengruppen miteinander verglichen werden, wobei potentielle Verzerrungen durch präoperative Faktoren und Charakteristika eliminiert werden und dadurch eine randomisierte Studie simuliert wird [128,129,130]. Eine randomisierte Studie hinsichtlich eines Vergleichs der chirurgischen Technik der Prostatektomie wäre kaum durchführbar, da die Wahl derselben sehr stark der individuellen Patientenpräferenz unterliegt. PS wurde mittels logistischer Regressionsanalyse folgender präoperativer Variablen berechnet: Alter, PSA, bioptischer Gleason score, klinisches Stadium und Erfahrung des Operateurs. Zusätzlich wurde die nerverhaltende Operationstechnik als eine operative Variable gewählt.

3.2 Statistische Methoden der Datenverarbeitung

Unterschiede zwischen Variablen nach erfolgtem PS matching wurden paarweise untersucht (RARP vs. LRP und RARP vs. RRP) unter Verwendung des Chi-square Tests für kategoriale Variablen und des Kruskal–Wallis Tests sowie einseitigem ANOVA-Test für kontinuierliche Variablen. Gleason score, Erfahrung des Operateurs, klinisches Stadium, pathologisches Stadium, PSM und nerverhaltende Operationstechnik wurden als kategoriale Variablen, Alter, PSA und BMI als kontinuierliche Variablen eingestuft. Unterschiede im rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan–Meier Methode unter Verwendung des log-rank Tests ermittelt. Prädiktoren des rezidivfreien Überlebens wurden in einem multivariablen Cox Regressions-Modell analysiert, Prädiktoren für PSM mittels multivariabel-adjustierter logistischer Regression. Alle statistischen Berechnungen erfolgten zweiseitig, sofern nicht anders angegeben, und mit SPSS v.20 (IBM Corp, Somers, NY, USA) ausgeführt. Ein p Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Vergleich der präoperativen Variablen nach roboterassistierter, laparoskopischer und offener radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten

4.1.1 Präoperative Patientencharakteristik und präoperative Variablen radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching

In der Ausgangskohorte bestanden noch signifikante Unterschiede zwischen den drei Operations-Gruppen hinsichtlich der Variablen medianes Alter, medianer PSA-Wert, klinischer Gleason score >7 , Erfahrung des Operateurs >200 Fälle sowie nicht möglicher Nerverhalt. Bei den klinischen Stadien ergab sich dagegen bereits vor PS matching kein signifikanter Unterschied.

4.1.1.1 Alter zum Operationszeitpunkt

Tabelle 6 zeigt das Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten ($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$) vor Durchführung des PS matching. Es bestehen in der Ausgangsgruppe

noch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich dieser Variablen ($p = 0.010$).

Tabelle 6: Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching

Variable	Alle n=859	RARP n=194	LRP n=408	RRP n=257	P Wert*
Median (IQR)	62.2 (57.7-66.4)	62.4 (58.0-66.7)	62.8 (58.6-66.5)	61.1 (56.0-66.1)	0.010 ^{1**}
Mittelwert (SEM)	61.7 (0.215)	61.9 (0.477)	62.2 (0.290)	60.7 (0.411)	0.007***

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test sofern nicht anders bezeichnet. ** – Kruskal Wallis test; *** - one-way ANOVA; ¹ – paarweiser Vergleich: RARP vs. RRP, $p=0.127$; RARP vs. LRP, $p=1.000$; (%)

4.1.1.2 Präoperativer PSA-Wert

Innerhalb der Ausgangsgruppe sind die medianen PSA-Werte zwischen den drei Operationsgruppen noch signifikant unterschiedlich ($p < 0.0001$), was zu einer Verzerrung führen könnte (Tabelle 7).

Tabelle 7: PSA-Wert radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching

Variable	Alle n=859	RARP n=194	LRP n=408	RRP n=257	P Wert*
Median (IQR)	6.5 (4.7-9.5)	5.7 (4.4-8.3)	7.2 (5.0-10.8)	6.2 (4.4-8.8)	<0.0001 ^{3**}
Mittelwert (SEM)	8.7 (0.395)	6.8 (0.283)	9.1 (0.351)	9.4 (1.172)	0.034***

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test sofern nicht anders bezeichnet. ** – Kruskal Wallis test; *** - one-way ANOVA; ³ - paarweiser Vergleich: RARP vs. RRP, $p=0.198$; RARP vs. LRP, $p<0.0001$; (%)

4.1.1.3 Präoperativer klinischer Gleason-Score

Auch bezüglich des klinischen Gleason Scores >7 bestehen in der Ausgangsgruppe noch signifikante Unterschiede zwischen den drei Vergleichs-Gruppen ($p < 0.0001$), wie in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8: Gleason-Score radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching

Variable	Alle n=859	RARP n=194	LRP n=408	RRP n=257	P Wert*
Gleason-Score <7	450 (52.4)	77 (39.7)	251 (61.5)	122 (47.5)	<0.0001
Gleason-Score $=7$	312 (36.3)	93 (47.9)	119 (29.2)	100 (38.9)	
Gleason-Score >7	97 (11.3)	24 (12.4)	38 (9.3)	35 (13.6)	

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.1.1.4 Erfahrung des Operateurs

Hinsichtlich der Variablen Erfahrung des Operateurs gab es innerhalb der Ausgangskohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen der drei Operations-Gruppen bei Fallzahlen von 1-50 und 51-200, jedoch einen signifikanten Unterschied ab einer Erfahrung von >200 absolvierten Operationen ($p < 0.001$), wie in Tabelle 9 illustriert.

Tabelle 9: Erfahrung des Operateurs in der radikalen Prostatektomie vor PS matching

Variable	Alle n=859	RARP n=194	LRP n=408	RRP n=257	P Wert*
1-50 Fälle	27 (3.1)	9 (4.6)	6 (1.5)	12 (4.7)	<0.001
51-200 Fälle	164 (19.1)	21 (10.8)	83 (20.3)	60 (23.2)	
>200 Fälle	668 (77.8)	164 (84.5)	319 (78.2)	185 (72.0)	

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.1.1.5 Nerverhaltung

In Tabelle 10 werden die Anteile der Patienten mit und ohne intraoperativen Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel aufgeführt. Es zeigt sich, dass in der Ausgangsgruppe noch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des nicht möglichen Nerverhaltes bestehen ($p < 0.0001$).

Tabelle 10: Nerverhaltung bei der radikalen Prostatektomie vor PS matching

Variable	Alle n=859	RARP n=194	LRP n=408	RRP n=257	P Wert*
Nerverhalt	548 (63.8)	152 (78.4)	182 (44.6)	214 (83.3)	<0.0001
Kein Nerverhalt	311 (36.2)	42 (21.6)	226 (55.4)	43 (16.7)	

Nerverhalt=ein- oder beidseitig; * – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.1.2 Präoperative Patientencharakteristik und präoperative Variablen radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching

4.1.2.1 Alter zum Operationszeitpunkt

Nach Durchführung des PS matching bestehen in der Ausgangsgruppe in Bezug auf das Alter keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen RARP vs.

LRP ($p = 0.544$, Tabelle 11a) sowie zwischen den Gruppen RARP vs. RRP ($p = 0.351$, Tabelle 11b).

Tabelle 11a: Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
Median (IQR)	62.1 (57.6-66.4)	62.4 (58.0-66.7)	62.3 (58.1-66.4)	0.544 **
Mittelwert (SEM)	61.7 (0.265)	61.9 (0.477)	61.9 (0.421)	0.820 ^{1*}

Tabelle 11b: Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
Median (IQR)	62.1 (57.6-66.4)	62.4 (58.0-66.7)	61.5 (56.9-66.4)	0.351 **
Mittelwert (SEM)	61.7 (0.265)	61.9 (0.477)	61.3 (0.467)	0.280 ^{1*}

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test sofern nicht anders bezeichnet. ** – Kruskal Wallis test; ¹ – paarweiser Vergleich; (%)

4.1.2.2 Präoperativer PSA-Wert

Nach Durchführung des PS matching bestehen auch in Bezug auf die präoperativen PSA-Werte keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen RARP vs. LRP ($p = 0.455$, Tabelle 12a) sowie zwischen den Gruppen RARP vs. RRP ($p = 0.240$, Tabelle 12b).

Tabelle 12a: PSA-Wert radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
Median (IQR)	5.7 (4.3-8.2)	5.7 (4.4-8.3)	5.9 (4.4-8.6)	0.455 **
Mittelwert (SEM)	6.7 (0.159)	6.8 (0.282)	7.0 (0.292)	0.586 ^{1*}

Tabelle 12b: PSA-Wert radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
Median (IQR)	5.7 (4.3-8.2)	5.7 (4.4-8.3)	5.7 (4.1-7.3)	0.240 **
Mittelwert (SEM)	6.7 (0.159)	6.8 (0.282)	6.2 (0.245)	0.122 ^{1*}

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test sofern nicht anders bezeichnet. ** – Kruskal Wallis test; ¹ – paarweiser Vergleich; (%)

4.1.2.3 Präoperativer klinischer Gleason-Score

Bezüglich des klinischen Gleason Scores >7 sind nach PS matching die Unterschiede zwischen den Gruppen RARP vs. LRP ($p = 0.217$, Tabelle 13a) sowie

zwischen den Gruppen RARP vs. RRP ($p = 0.312$, Tabelle 13b) nicht mehr signifikant.

Tabelle 13a: Gleason-Score radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
Gleason-Score <7	260 (44.7)	77 (39.7)	94 (48.5)	0.217
Gleason-Score =7	249 (42.8)	93 (47.9)	78 (40.2)	
Gleason-Score >7	73 (12.5)	24 (12.4)	22 (11.3)	

Tabelle 13b: Gleason-Score radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
Gleason-Score <7	260 (44.7)	77 (39.7)	89 (45.9)	0.312
Gleason-Score =7	249 (42.8)	93 (47.9)	78 (40.2)	
Gleason-Score >7	73 (12.5)	24 (12.4)	27 (13.9)	

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.1.2.4 Erfahrung des Operateurs

Hinsichtlich der Variablen Erfahrung des Operateurs gab es innerhalb der Ausgangskohorte nach PS matching keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den drei Operations-Gruppen bei Fallzahlen von >200 absolvierten Operationen, wie in Tabelle 14a (RARP vs. LRP; $p = 0.730$) und 14b (RARP vs. RRP; $p = 1.000$) illustriert.

Tabelle 14a: Erfahrung des Operateurs in der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
1-50 Fälle	24 (4.1)	9 (4.6)	6 (3.1)	0.730
51-200 Fälle	64 (11.0)	21 (10.8)	23 (11.9)	
>200 Fälle	494 (84.9)	164 (84.5)	165 (85.1)	

Tabelle 14b: Erfahrung des Operateurs in der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
1-50 Fälle	24 (4.1)	9 (4.6)	9 (4.6)	1.000
51-200 Fälle	64 (11.0)	21 (10.8)	20 (10.3)	
>200 Fälle	494 (84.9)	164 (84.5)	165 (85.1)	

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.1.2.5 Nerverhaltung

Der Anteil der Patienten ohne intraoperativen Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel war nach erfolgtem PS matching nicht mehr signifikant unterschiedlich zwischen den drei Operations-Gruppen, wie in Tabelle 15a (RARP vs. LRP; $p = 0.903$) und 15b (RARP vs. RRP; $p = 0.614$) gezeigt.

Tabelle 15a: Nerverhaltung bei der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
Nerverhalt	459 (78.9)	152 (78.4)	150 (77.3)	0.903
Kein Nerverhalt	123 (21.1)	42 (21.6)	44 (22.7)	

Tabelle 15b: Nerverhaltung bei der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
Nerverhalt	459 (78.9)	152 (78.4)	157 (80.9)	0.614
Kein Nerverhalt	123 (21.1)	42 (21.6)	37 (19.1)	

Nerverhalt=ein- oder beidseitig; * – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.1.2.6 Präoperatives klinisches Stadium

Bezüglich des klinischen Stadiums bestanden wie bereits vor PS matching auch nach Durchführung desselben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (RARP vs. LRP: $p = 1.000$, Tabelle 16a; RARP vs. RRP: $p = 0.641$, Tabelle 16b). Es wurden nur klinische T1- und T2-Tumoren operiert, bei klinischem Verdacht auf T3 wurde keine Operation durchgeführt.

Tabelle 16a: Klinisches Stadium nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
Stadium cT1	436 (74.9)	147 (75.8)	147 (75.8)	1.000
Stadium cT2	146 (25.1)	47 (24.2)	47 (24.2)	

Tabelle 16b: Klinisches Stadium nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
Stadium cT1	436 (74.9)	147 (75.8)	142 (73.2)	0.641
Stadium cT2	146 (25.1)	47 (24.2)	52 (26.8)	

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.2 Vergleich der pathologischen Ergebnisse nach roboterassistierter, laparoskopischer und offener radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten

Die postoperativen pathologischen Ergebnisse für die Patientengruppen der Operationsverfahren RARP versus LRP sowie RARP versus RRP nach erfolgtem PS matching werden im Folgenden demonstriert.

4.2.1 Gleason-Score

Pathologische Gleason-Scores <7, =7 und >7 wurden in 24,2, 63,6 und 11,7 % aller Patienten gefunden. Einen pathologischen Gleason-Score <7 wiesen 49 (25,3%) Patienten nach RARP, 46 (23,7%) Patienten nach LRP und 46 (23,7%) Patienten nach RRP auf. Dagegen hatten 119 (61,3%) Patienten nach RARP, 122 (62,9%) Patienten nach LRP und 129 (66,5%) Patienten nach RRP einen pathologischen Gleason-Score =7. Ein pathologischer Gleason-Score >7 wurde bei 24 (12,4%) Patienten nach RARP, 25 (12,9%) Patienten nach LRP und 19 (9,8%) Patienten nach RRP gefunden. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen RARP und LRP sowie zwischen RARP versus RRP (Tabellen 17a und 17b).

Tabelle 17a: Pathologischer Gleason-Score; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP P Wert *
Gleason-Score <7	141 (24.2)	49 (25.3)	46 (23.7)	0.957
Gleason-Score =7	370 (63.6)	119 (61.3)	122 (62.9)	
Gleason-Score >7	68 (11.7)	24 (12.4)	25 (12.9)	
Keine Angabe	3 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	

Tabelle 17b: Pathologischer Gleason-Score; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP P Wert *
Gleason-Score <7	141 (24.2)	49 (25.3)	46 (23.7)	0.439
Gleason-Score =7	370 (63.6)	119 (61.3)	129 (66.5)	
Gleason-Score >7	68 (11.7)	24 (12.4)	19 (9.8)	
Keine Angabe	3 (0.5)	2 (1.0)	0 (0)	

* – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.2.2 Pathologisches Stadium

Ein pathologisches Stadium T2 war bei 433 (74,4%), T3a bei 109 (18,7%), T3b bei 40 (6,9%) und N+ bei 13 (3,1%) aller Patienten vorhanden. Hinsichtlich der Stadien T2, T3a und T3b waren die Zahlen der RARP- mit denen der LRP-Gruppe identisch [jeweils 144 (74,2%), 40 (20,6%) und 10 (5,2%)]. Bezüglich des pathologischen Stadiums ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen RARP und LRP.

Ein pathologisches Stadium T2 lag bei 145 (74,7%) der Patienten nach RRP vor. Bei 29 (14,9%) der Patienten nach RRP lag ein pathologisches Stadium T3a und bei 20 (10,3%) Patienten ein Stadium pT3b vor. Von den Patienten, die einer RARP unterzogen worden waren, wiesen 5 (3,0%) einen N+-Status auf gegenüber 2 (2,7%) der Patienten nach LRP und 6 (3,4%) Patienten nach RRP. Bezüglich des pathologischen Stadiums ergaben sich somit auch keine signifikanten Unterschiede zwischen RARP und RRP (Tabellen 18a und 18b).

Tabelle 18a: Pathologisches Stadium; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP PWert *
pT2	433 (74.4)	144 (74.2)	144 (74.2)	1.000
pT3a	109 (18.7)	40 (20.6)	40 (20.6)	1.000
pT3b	40 (6.9)	10 (5.2)	10 (5.2)	1.000
LN+	13 (2.2)	5 (2.6)	2 (2.7)	1.000

Tabelle 18b: Pathologisches Stadium; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP PWert *
pT2	433 (74.4)	144 (74.2)	145 (74.7)	1.000
pT3a	109 (18.7)	40 (20.6)	29 (14.9)	0.184
pT3b	40 (6.9)	10 (5.2)	20 (10.3)	0.086
LN+	13 (2.2)	5 (2.6)	6 (3.4)	1.000

LN+ - positive Lymphknoten; * – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.2.3 Positive Schnittränder

Die Gesamt-PSM-Rate aller Patienten betrug 26,3 % (153 Patienten). Davon waren 63 (32,5%) aus der RARP-Gruppe, 44 (22,7%) aus der LRP-Gruppe und 46 (23,7%) aus der RRP-Gruppe (Tabellen 19a und 19b). Der Unterschied zwischen RARP und LRP in der Gesamtgruppe war knapp signifikant ($p = 0.041$). Die PSM-Rate bei

pathologischem Stadium pT2 war 22,9 bzw. 17,4% für RARP und LRP ($p = 0,304$) sowie 19,3% für RRP ($p = 0,474$). Für das pathologische Stadium pT3 betrug sie 56,0 vs. 38,0% ($p = 0.109$) bzw. 56,0 vs. 36,7% ($p = 0.070$). Betrachtet man also die Ergebnisse getrennt nach pathologischen Stadien, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede nach RARP und LRP bzw. RARP und RRP.

Tabelle 19a: Positiver Schnitttrand; RARP vs. LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs. LRP PWert *
Alle R1	153 (26.3)	63 (32.5)	44 (22.7)	0.041
pT2 R1	86 (19.9)	33 (22.9)	25 (17.4)	0.304
pT3 R1	65 (43.6)	28 (56.0)	19 (38.0)	0.109

Tabelle 19b: Positiver Schnitttrand; RARP vs. RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs. RRP PWert *
Alle R1	153 (26.3)	63 (32.5)	46 (23.7)	0.070
pT2 R1	86 (19.9)	33 (22.9)	28 (19.3)	0.474
pT3 R1	65 (43.6)	28 (56.0)	18 (36.7)	0.070

R1 – positiver Schnitttrand; * – der p Wert bezieht sich auf den Fisher's exact (Chi-square) Test; (%)

4.3 Vergleich der onkologischen Ergebnisse nach roboterassistierter, laparoskopischer und offener radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten

4.3.1 Überleben radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten

Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,4 Monaten (IQR 12,9–59,1), erfuhr 64 Patienten ein Tumorrezidiv und fünf Patienten verstarben aus anderer Ursache als am PCa. Die Nachbeobachtungszeit war für RARP-Patienten kürzer als bei den anderen beiden Gruppen, was mit der neueren Technik und damit der kürzeren Zeitspanne seit Einführung dieses Operationsverfahrens zusammenhängt. Sowohl hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit vorhandenen Nachbeobachtungsdaten als auch der medianen Nachbeobachtungszeit ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen RARP und LRP (Tabelle 20a) sowie zwischen RARP und RRP (Tabelle 20b).

Tabelle 20a: Nachbeobachtungsdaten nach erfolgtem PS matching; RARP vs LRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	LRP n=194	RARP vs LRP P Wert*
Mit FU, n (%)	515 (88.5)	159 (82.0)	191 (98.5)	<0.0001*
Zeit FU				
Median (IQR)	35.4 (12.9-59.1)	11.5 (4.8-18.9)	52.1 (25.0-81.4)	<0.0001* ¹
Mittelwert (SEM)	40.7 (1.44)	14.5 (1.10)	55.4 (1.89)	<0.0001* ²
Rezidiv, n (%)	64 (12.5)	13 (8.1)	24 (12.8)	n/a
Sterbefälle, n (%)	5 (1.0)	0 (0)	3 (1.6)	n/a
3-Jahres RFS in %				
Mittelwert (SEM)	88.0 (1.7)	87.4 (3.6)	91.0 (2.2)	0.164* ³
3-Jahres OS in %				
Mittelwert (SEM)	100 (0.0)	100 (0.0)	100 (0.0)	0.571* ³

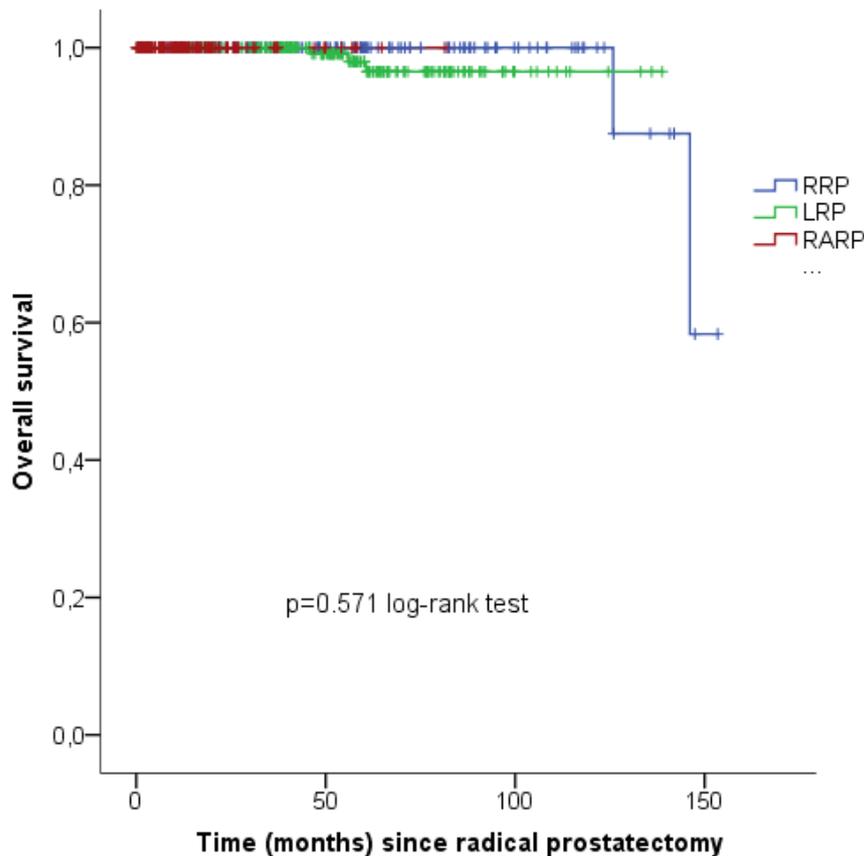
Tabelle 20b: Nachbeobachtungsdaten nach erfolgtem PS matching; RARP vs RRP

Variable	Alle n=582	RARP n=194	RRP n=194	RARP vs RRP P Wert*
Mit FU, n (%)	515 (88.5)	159 (82.0)	165 (85.1)	0.494*
Zeit FU				
Median (IQR)	35.4 (12.9-59.1)	11.5 (4.8-18.9)	41.8 (19.3-67.9)	<0.0001* ¹
Mittelwert (SEM)	40.7 (1.44)	14.5 (1.10)	49.0 (2.90)	<0.0001* ²
Rezidiv, n (%)	64 (12.5)	13 (8.1)	27 (16.4)	n/a
Sterbefälle, n (%)	5 (1.0)	0 (0)	2 (1.2)	n/a
3-Jahres RFS in %				
Mittelwert (SEM)	88.0 (1.7)	87.4 (3.6)	85.7 (3.0)	0.884* ³
3-Jahres OS in %				
Mittelwert (SEM)	100 (0.0)	100 (0.0)	100 (0.0)	0.571* ³

Abkürzungen: PS – propensity score; FU – follow-up; IQR – interquartiler range; SEM – Standardfehler vom Mittelwert; RFS – rezidivfreies Überleben; OS – Gesamtüberleben; * – chi-square (Fishers exact test); ¹ – Kruskal Wallis test; ² – One-way ANOVA; ³ – Log-rank test, beschränkt auf den Vergleich geschätzter Mittelwerte; Aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeit und fehlender Ereignisse in der RARP-Kohorte ist ein paarweiser Vergleich nicht möglich. Log-rank test bezieht sich auf den Vergleich aller drei Gruppen; RARP – roboterassistierte radikale Prostatektomie; RRP – retropubische radikale Prostatektomie

Das mittlere geschätzte 3-Jahres-rezidivfreie Überleben betrug 87,4, 91,0 und 85,7 % für RARP, LRP und RRP ($p = 0.164$ für RARP vs. LRP und $p = 0.884$ für RARP vs.

RRP). Es gab somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Operationsverfahren. Das mittlere geschätzte 3-Jahres-Gesamtüberleben war 100 % für Patienten nach RARP, LRP und RRP ($p = 0,571$; siehe Tabellen 20a, 20b und Abbildung 1).



Monate	0	50	100	150
Unter Risiko				
RRP	166	73	20	1
LRP	191	106	10	0
RARP	160	6	0	0

Abbildung 1: mittleres geschätztes 3-Jahres-Gesamtüberleben

4.3.2 Präoperative Prädiktorenanalyse der positiven Schnittränder radikal prostatektomierter Patienten

Resultate der uni- und multivariaten Prädiktorenanalyse für PSM werden in Tabelle 21 gezeigt. Höhere präoperative PSA-Werte und höhere klinische Stadien (cT2 vs. cT1) waren unabhängig voneinander mit einem höheren Risiko für PSM assoziiert

[Relatives Risiko (RR) 1,08; $p = 0,001$ sowie RR 2,06; $p = 0.001$]. Die Operationstechnik hingegen hatte keinen signifikanten Einfluß auf das Risiko für PSM.

Tabelle 21: Univariate und multivariat-adjustierte präoperative Prädiktorenanalyse (logistische Regression) der positiven Schnittränder radikal prostatektomierter Patienten nach erfolgtem PS matching

Variable	Univariat			Multivariat		
	RR	CI	P Wert	RR	CI	P Wert
Operationstechnik RRP vs. RARP	0.68	0.43-1.10	0.089	n/a	n/a	n/a
LRP vs. RARP	0.64	0.41-1.00	0.053	n/a	n/a	n/a
Biopsie Gleason = 7 vs. < 7	1.25	0.84-1.88	0.271	1.09	0.72-1.65	0.696
> 7 vs. < 7	1.77	1.01-3.12	0.046	1.20	0.66-2.21	0.547
cT2 vs. cT1	2.14	1.43-3.21	<0.0001	2.06	1.37-3.10	0.001
PSA ng/mL (kontinuierlich)	1.09	1.04-1.14	0.001	1.08	1.03-1.13	0.001

Abkürzungen: RARP – roboterassistierte radikale Prostatektomie; LRP – laparoskopische radikale Prostatektomie; RRP – retropubische radikale Prostatektomie; PS – propensity score; BMI – body mass index; PSA – prostata-spezifisches Antigen; RR – relatives Risiko; CI – Konfidenzintervall; n/a – nicht zutreffend

Tabelle 22 illustriert die Ergebnisse der multivariat-adjustierten Cox Regressions-Analyse. In diesem Modell konnten folgende Variablen als unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres rezidivfreies Überleben identifiziert werden: der Gleason score der Biopsie von >7 [Hazardratio (HR) 3,40, $p < 0,0001$], PSM (HR 2,49, $p < 0,0001$) und das klinische Stadium cT2 (HR 1,89, $p = 0,016$).

Tabelle 22: Multivariat-adjustierte Cox Regressions-Analyse (logistische Regression) unabhängiger Prädiktoren radikal prostatektomierter Patienten nach erfolgtem PS matching

Variablen in der Gleichung	P Wert	HR	95,0% CI für HR	
			UG	OG
Gleason 7 vs <7	0.098	1.642	0.912	2.955
Gleason > 7 vs. <7	< 0.0001	3.395	1.724	6.686
Klini. Stadium cT2	0.016	1.885	1.127	3.153
R1	< 0.0001	2.488	1.498	4.133

PS – propensity score; CI – Konfidenzintervall; HR – hazard ratio; UG - Untergrenze; OG – Obergrenze; R1 – positiver Schnittrand

5. DISKUSSION

5.1 Bedeutung der Arbeit im internationalen Vergleich

In der vorliegenden Arbeit wurden die pathologischen und onkologischen Ergebnisse einer Kohorte von Patienten mit BMI ≥ 30 analysiert, die einer RARP, LRP oder RRP zugeführt wurden. Prospektive Studien zu dieser Fragestellung fehlen. Dies ist die erste Arbeit, die zu dieser Fragestellung ein PS matching einer Patientenkohorte durchgeführt hat, um den Bedingungen einer prospektiven Studie nahezukommen und einer Verzerrung durch unterschiedlich verteilte präoperative Variablen vorzubeugen [131]. Die Stärken der vorliegenden Arbeit liegen in der großen Zahl von Patienten mit BMI ≥ 30 , die mittels RARP, LRP oder RRP an zwei tertiären Referenzzentren in den USA und Europa operiert wurden sowie in der Verwendung des PS matching, um den Einfluss verzerrender Faktoren bei dem Vergleich der operativen Techniken bei dieser Patientenpopulation weitgehend zu eliminieren. Eine potentielle Limitation besteht in der relativ kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von 35,4 Monaten, die bei Patienten, die eine RARP erhielten, noch kürzer war. Dabei wurde der Schwerpunkt auf pathologische und onkologische, jedoch nicht auf funktionelle Ergebnisse oder Kostenanalysen gelegt. Weiterhin muss die retrospektive Natur und das Fehlen einer zentralen histopathologischen Nachbegutachtung als Limitation dieser Arbeit erwähnt werden.

5.2 Pathologische Ergebnisse radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten

Eine Reihe von Studien untersuchten die Auswirkung von Übergewicht auf postoperative histopathologische Parameter und die biochemische Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie [117,118,119,120,121,122]. In einigen dieser Studien wurde eine schlechtere Prognose von übergewichtigen Patienten nach Prostatektomie postuliert. Diese Ergebnisse könnten sowohl auf einen vermuteten höheren technischen Schwierigkeitsgrad der RP als auch mit der berichteten höheren biologischen Aggressivität der Tumoren bei diesen Patienten erklärt werden [132,133]. Diese Hypothesen konnten zwar in anderen Studien nicht reproduziert werden, jedoch handelt es sich dabei zumeist um kleine, unizentrische

Untersuchungen [134,135]. Magheli et al. konnten in einer großen Kohorte von 1.877 übergewichtigen Patienten mittels PS matching zeigen, dass ein BMI ≥ 30 einen negativen Einfluss auf die pathologischen Ergebnisse nach einer RP hat und in einem höheren Risiko für extraprostatitisches Wachstum und einer höheren biochemischen Rezidivrate resultiert [123]. Diese Arbeit untersuchte jedoch nicht den Einfluss der verschiedenen Operationstechniken der RP bei übergewichtigen Patienten.

Zu Ergebnissen der RARP bei übergewichtigen Patienten existieren einige kleinere Studien: Boorjian und Kollegen berichteten, dass bei einem Kollektiv von 119 Patienten mit BMI ≥ 30 nach RARP aggressivere Tumoren und höhere PSM-Raten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten zu beobachten waren [126]. Jedoch war Übergewicht in dieser Studie kein Prädiktor für PSM. Eine weitere unizentrische Untersuchung verglich die RARP mit der RRP bei übergewichtigen Patienten [136]. Übergewichtige Patienten hatten unter RRP einen höheren intraoperativen Blutverlust und eine höhere Komplikationsrate als normalgewichtige Patienten. Unter RARP gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten bezüglich der perioperativen Komplikationen. In einer weiteren Untersuchung an 15 extrem übergewichtigen Patienten mit BMI ≥ 40 wiesen Yates und Kollegen die sichere Durchführbarkeit der RARP in dieser Patientengruppe nach [137].

Hinsichtlich des Einflusses des BMI auf die Ergebnisse der LRP zeigten Campeggi et al., dass übergewichtige Patienten längere Operationszeiten, höheren Blutverlust und eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen aggressiver Tumoren hatten [138]. Die Häufigkeit von PSM bei übergewichtigen Patienten betrug 27 bzw. 20% in der Gesamtgruppe und bei T2 Tumoren und lag damit höher als in unserer Serie. Unterschiede in der Erfahrung oder Technik der LRP sowie zentrenspezifische Faktoren könnten diese Diskrepanz erklären. In einem weiteren Vergleich der LRP zwischen 108 übergewichtigen und 397 normalgewichtigen Patienten mit einem einzigen Operateur wurde eine PSM-Rate von 17,5 % bei pT2-Stadium und Übergewicht angegeben, welche sich weitgehend mit unseren eigenen Ergebnissen deckt [139]. Die Autoren schlussfolgerten, dass in erfahrenen Händen auch bei der LRP vergleichbare Ergebnisse bei übergewichtigen wie bei normalgewichtigen Patienten erzielt werden können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten mit der RARP ähnliche PSM-Raten und – zumindest im kurzfristigen Verlauf – ähnliche onkologische Resultate erzielt werden wie nach LRP oder RRP. Diese Daten legen den Schluss nahe, dass die RARP keinen Vorteil hinsichtlich der pathologischen und onkologischen Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten gegenüber der LRP und der RRP bietet, obwohl gewisse Vorteile der minimal-invasiven Operationstechniken der RP bezüglich des geringeren Blutverlustes und der kürzeren Krankenhausverweildauer berichtet wurden.

5.3 Überleben radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten

Hinsichtlich des mittleren geschätzten 3-Jahres-rezidivfreien Überlebens konnten in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen RARP, LRP oder RRP demonstriert werden. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,4 Monaten (IQR 12,9–59,1), erlitten 64 Patienten ein Tumorrezidiv und fünf Patienten verstarben aus anderer Ursache als am PCa. Diese Nachbeobachtungszeit ist für eine onkologische Beurteilung noch zu kurz. Ein zuverlässiger Vergleich der Unterschiede zwischen mittels RARP, LRP und RRP wird aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Patienten mit vorhandenen Nachbeobachtungsdaten als auch der unterschiedlichen medianen Nachbeobachtungszeit zusätzlich erschwert.

Zumindest kann angenommen werden, dass die Operationstechnik der RARP wahrscheinlich keine unterschiedliche Prognose hinsichtlich des Überlebens im kurz- und mittelfristigen onkologischen Verlauf gegenüber der LRP und der RRP erwarten lässt.

5.4 Uni- und multivariate Prädiktorenanalyse

In der uni- und multivariaten Prädiktorenanalyse konnten ein höherer präoperativer PSA-Wert und ein höheres klinisches Stadium (cT2 vs. cT1) unabhängig voneinander als Prädiktoren für das Auftreten von PSM identifiziert werden. Der Gleason-Score in der Biopsie (= 7 versus < 7) war nur knapp und damit fraglich signifikant ($P=0.046$). Die Operationstechnik hingegen hatte keinen signifikanten

Einfluß auf das Risiko für PSM. Da das Auftreten von PSM als Risikofaktor für ein Tumorrezidiv gelten kann ist, bestätigt auch dieses Ergebnis den offenbar geringen Einfluß der Operationstechnik auf den onkologischen Verlauf bei adipösen Patienten mit Prostatakarzinom.

Die Ergebnisse der multivariat-adjustierten Cox Regressions-Analyse zeigen in die gleiche Richtung. In diesem Modell konnten die Variablen Gleason-Score der Biopsie von >7 , PSM und das klinische Stadium cT2 als unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres rezidivfreies Überleben identifiziert werden. Das Operationsverfahren hingegen hatte auch hier keinen signifikanten Einfluß auf das Risiko für ein kürzeres rezidivfreies Überleben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die pathologischen und onkologischen Ergebnisse einer Kohorte von Patienten mit BMI ≥ 30 analysiert, die einer RARP, LRP oder RRP zugeführt wurden. Da prospektive Studien zu dieser Fragestellung fehlen, war es das Ziel dieser Arbeit, erstmals zu dieser Fragestellung ein PS matching einer Patientenkohorte durchzuführen, um den Einfluss verzerrender Faktoren bei dem Vergleich der operativen Techniken bei dieser Patientenpopulation weitgehend zu eliminieren. Von 5.493 Patienten aus prospektiv angelegten Datenbanken zweier akademischer Zentren, die eine RP erhielten, wurden 859 Patienten mit einem dokumentierten BMI ≥ 30 kg/m² identifiziert und in das PS matching eingeschlossen. Nach PS matching ergab sich eine Kohorte von 582 Patienten, jeweils 194 in jeder der drei Gruppen, so daß die Operationsmethoden RARP, LRP und RRP hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens miteinander verglichen werden konnten. Dabei wurde der Schwerpunkt auf pathologische und onkologische, nicht auf funktionelle Ergebnisse oder perioperative Komplikationsraten gelegt.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen RARP vs. LRP sowie RARP vs. RRP in den präoperativen Variablen medianes Alter, medianer PSA-Wert, klinischer Gleason score >7 , klinisches Stadium cT2, Erfahrung des Operateurs >200 Fälle sowie nicht möglicher Nerverhalt.

Hinsichtlich der postoperativen pathologischen Ergebnisse für die Patientengruppen der Operationsverfahren RARP versus LRP sowie RARP versus RRP nach erfolgtem PS matching ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Gleason scores <7 , $=7$ und >7 , bei den pathologischen Tumorstadien sowie bei der Rate an positiven Schnitträndern in den verschiedenen Tumorstadien.

Das mittlere geschätzte 3-Jahres-rezidivfreie Überleben betrug 87,4, 91,0 und 85,7 % für RARP, LRP und RRP und war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Das mittlere geschätzte 3-Jahres-Gesamtüberleben war für Patienten aller Gruppen 100 %. In der uni- und multivariablen Prädiktorenanalyse für die Rate an positiven Schnitträndern konnte gezeigt werden, dass höhere präoperative PSA-Werte und höhere klinische Stadien unabhängig voneinander mit einem höheren Risiko für PSM assoziiert waren. Ein Gleason score der Biopsie von >7 und das klinische Stadium cT2 konnten als unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres rezidivfreies Überleben identifiziert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten mit der RARP ähnliche PSM-Raten und – zumindest im kurzfristigen Verlauf – ähnliche onkologische Resultate erzielt werden wie mit der LRP und RRP. Obwohl gewisse Vorteile der minimal-invasiven Operationstechniken der RP bezüglich des geringeren Blutverlustes und der kürzeren Krankenhausverweildauer von mehreren Arbeitsgruppen berichtet wurden, legen die Daten der vorliegenden Arbeit den Schluss nahe, dass die RARP keinen Vorteil hinsichtlich der pathologischen und onkologischen Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten gegenüber der LRP und der RRP bietet.

7. VERÖFFENTLICHUNG

“Matched comparison of robot-assisted, laparoscopic and open radical prostatectomy regarding pathologic and oncologic outcomes in obese patients.”

Busch J, Gonzalgo ML, Leva N, Ferrari M, Cash H, Kempkensteffen C, Hinz S, Miller K, Magheli A. World J Urol 2015;33(3):397-402.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
- 2 Altwein JE: Prostatakarzinom. Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: Uroonkologie, 3.Auflage. Edited by H.Rübben: Berlin: Springer Verlag, 2001.
- 3 Sauter G, Bubendorf L, Moch H, Gasser TC and Mihatsch MJ: [Cytogenetic changes in prostatic carcinoma]. Pathologie 1998;19:63.
- 4 Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B and Walsh PC.: Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337.
- 5 lehle C, Radvanyi F, Gil Diez de MS, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D et al.: Differences in steroid 5alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. J Steroid Biochem Mol Biol 1999;68:189.
- 6 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al.. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215.
- 7 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al.. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10.
- 8 Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R and Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. Int J Epidemiol 1991;20:76.
- 9 Fair WR, Fleshner NE and Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? Urology 1997;50:840.
- 10 Fradet Y, Meyer F, Bairati I, Shadmani R and Moore L. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. Eur Urol 1999;35: 388.

- 11 Ornish D, Weidner G, Fair WR, Marlin R, Pettengill EB, Raisin CJ et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005;174:1065.
- 12 Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:795.
- 13 Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Lofman O and Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990;300:1041.
- 14 Lein M, Stephan C, Jung K, Schnorr D and Loening SA. [Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as possible indicators in prostatic carcinoma diagnosis]. *Urologe A* 2000;39:313.
- 15 Polascik TJ, Oesterling JE and Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293.
- 16 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283.
- 17 Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1992;69:1195.
- 18 Kleer E and Oesterling JE. PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20:695.
- 19 Aus G, Becker C, Franzen S, Lilja H, Lodding P and Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004;45:160.

- 20 Stephan C, Ralla B, Jung K. Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Aug;1846(1):99-112.
- 21 Busch J, Hamborg K, Meyer HA, Buckendahl J, Magheli A, Lein M, Jung K, Miller K, Stephan C. Value of prostate specific antigen density and percent free prostate specific antigen for prostate cancer diagnosis. *J Urol*. 2012 Dec;188(6):2165-70.
- 22 Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multiventer evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem*. 2013 Jan;59(1):306-14.
- 23 Ellis WJ and Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;152:2304.
- 24 Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ, McLeary RD, McHugh TA, Smid AP et al. Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen. *Radiology* 1989;170: 29.
- 25 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011. 2011.
- 26 Singh PB, Anele C, Dalton E, Barbouti O, Stevens D, Gurung P, Arya M, Jameson C, Freeman A, Emberton M, Ahmed HU. Prostate Cancer Tumour Features on Template Prostate-mapping Biopsies: Implications for Focal Therapy. *Eur Urol* 2014;66:12-19.
- 27 Durmus T, Stephan C, Grigoryev M, Diederichs G, Saleh M, Slowinski T, Maxeiner A, Thomas A, Fischer T. Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography. *Rofo* 2013 May;185(5):428-33.

- 28 Walz J, Loch T, Salomon G, Wijkstra H. Bildgebung der Prostata. Urologe A 2013 Apr;52(4):490-6.
- 29 Grabski B, Baeurle L, Loch A, Wefer B, Paul U, Loch T. Computerized transrectal ultrasound of the prostate in a multicenter setup (C-TRUS-MS): detection of cancer after multiple negative systemic random and in primary biopsies. World J Urol 2011 Oct;29(5):573-9.
- 30 Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendorfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roethke M, Zamecnik P, Roth W, Sakas G, Schlemmer HP, Hohenfellner M. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. J Urol 2011 Dec;186(6):2214-20.
- 31 Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol 2013;63:125–40.
- 32 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2010) TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh Edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. [Deutsche Übersetzung: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. (2010) Herausgegeben und übersetzt von Wittekind Ch und Meyer HJ. Weinheim: Wiley VCH.
- 33 Hammerer P: Preoperative staging. In: Prostata cancer: Diagnosis and surgical treatment. Edited by Hofmann R, Heidenreich A, and Moul JW: Heidelberg: Springer;2003:82-86.
- 34 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 1998;280: 969.
- 35 Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. Anatomie. Berlin 1999, S.648-650.

- 36 McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS and Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897.
- 37 Sauter G, Bubendorf L, Moch H, Gasser TC and Mihatsch MJ. Cytogenetic changes in prostatic carcinoma]. *Pathologie* 1998;19: 63.
- 38 Helpap B. Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate. A conventional and immunohistochemical approach. *Virchows Arch* 1998;433: 397.
- 39 Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human Pathology* 1992;23:273-279.
- 40 Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad L and the ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005, 29:1228-1249.
- 41 Salomon L, Anastasiadis AG, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology* 2003;61:386-390.
- 42 Hu JC, Gandaglia G, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted versus open radical prostatectomy cancer control. *Eur Urol* 2014;66:666–72.
- 43 Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A Multinational, Multi-institutional Study Comparing Positive Surgical Margin Rates Among 22 393 Open, Laparoscopic, and Robot-assisted Radical Prostatectomy Patients. *Eur Urol* 2014;66:450-456.
- 44 Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, et al. Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality *Eur Urol* 2014;65:675–80.
- 45 Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate

cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:1144.

- 46 Bill-Axelsson A et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014 Mar 6; 370:932.
- 47 Wilt TJ et al for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group, Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2012; 367:203-213.
- 48 Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009;55:1037.
- 49 Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. J Urol 2002;167: 939.
- 50 Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945. J Urol 2002;167: 976.
- 51 Reiner WG and Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121:198.
- 52 Walsh PC, Epstein JI and Lowe FC. Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. J Urol 1987;138: 823.
- 53 Gillitzer R, Melchior SW, Hampel C, Wiesner C, Fichtner J and Thuroff JW. Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. J Urol 2004;172:124.
- 54 Brehmer B, Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Biesterfeld S and Jakse G. Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. Eur Urol 2001;40:139.

- 55 Messing EM, Manola J, Yao J, et al., Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472–9.
- 56 Steuber T, Buda" is L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011;107:1755–61.
- 57 Verhagen PC, Schröder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58:261–9.
- 58 Gakis G, Boorjian SA, Briganti A, et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node–positive prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014;66:191–9.
- 59 Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65:1058–66.
- 60 Schuessler WW, Kavoussi, L. R., and Clayman, R. V.: Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. *J Urol* 1992;147:130.
- 61 Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV and Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854.
- 62 Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F and Vallancien G. [Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions]. *Presse Med* 1998;27:1570.
- 63 Guillonneau B, Rozet F, Barret E, Cathelineau X and Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. *Urol Clin North Am* 2001;28:189.

- 64 Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003;169:1261.
- 65 Bollens R, Vanden BM, Roumeguere T, Damoun A, Ekane S, Hoffmann P et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. *Eur Urol* 2001;40:65.
- 66 Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Antiphon P, Saint F, Cicco A et al. Laparoscopic radical prostatectomy. The Creteil experience. *Eur Urol* 2001;40:38.
- 67 Turk I, Deger S, Winkelmann B, Schonberger B and Loening SA. Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. *Eur Urol* 2001;40:46.
- 68 Raboy A, Ferzli G and Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1997;50:849.
- 69 Bollens R, Vanden BM, Roumeguere T, Damoun A, Ekane S, Hoffmann P et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. *Eur Urol* 2001;40:65.
- 70 Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, Konig F, Aedtner B and Dorschner W. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol* 2002;20:48.
- 71 Brown JA, Rodin D, Lee B and Dahl DM. Transperitoneal versus extraperitoneal approach to laparoscopic radical prostatectomy: an assessment of 156 cases. *Urology* 2005;65:320.
- 72 Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M and Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169:1689.
- 73 Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a

systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037.

- 74 Binder J and Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408.
- 75 Wolfram M, Brautigam R, Engl T, Bentas W, Heitkamp S, Ostwald M et al. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: the Frankfurt technique. *World J Urol* 2003;21:128.
- 76 Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting—the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005;174:269-272.
- 77 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. *Eur Urol* 2012;62(1):1-15.
- 78 Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92:205-210.
- 79 Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W. Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. *Eur Urol* 2007;51:45-56.
- 80 Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int* 2011;107:1956-1962.
- 81 Ahlering TE, Skarecky D, Lee D, Clayman RV. Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170:1738–41.

- 82 Shipley WU, Thames HD, Sandler HM et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multiinstitutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281:1598-1604.
- 83 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25.
- 84 Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES et al. Dose Escalation with Three-dimensional Conformal Therapy Affects the Outcome in Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;41,491-500.
- 85 Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. A Randomized Controlled Trial *JAMA*. 2005;294(10):1233-1239.
- 86 Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517.
- 87 Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening SA. High Dose Rate (HDR) Brachytherapy with Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2005;47(4);441–448.
- 88 Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, Holmes JA, Reeve BB, Godley PA, Carpenter WR, Chen RC. Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2012;307(15):1611-1620.

- 89 Koontz BF et al. A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:683-691.
- 90 Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1271–8.
- 91 King CR, Lehmann J, Adler JR, Hai J. CyberKnife Radiotherapy For Localized Prostate Cancer: Rationale And Technical Feasibility. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2003;2(1):25-29.
- 92 Friedland JL, Freeman DE, Masterson-McGary ME, Spellberg DM. Stereotactic Body Radiotherapy: An Emerging Treatment Approach for Localized Prostate Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2009; 8(5):387-392.
- 93 Sooriakumaran P et al, Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes *BMJ* 2014;348:1502.
- 94 Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–73.
- 95 Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol* 2006;50:927.
- 96 Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381.
- 97 Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. *Eur Urol* 2010,58(4):559-66.

- 98 Cohen JK, Miller RJ Jr, Ahmed S, Lotz MJ and Baust, J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71:515.
- 99 Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouvière O, Curiel L, Janier M, Vallancien G. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63(4):625-629.
- 100 Kanthabalan A, Arya M, Punwani S, et al. Role of focal salvage ablative therapy in localised radiorecurrent prostate cancer. *World J Urol* 2013;31:1361.
- 101 de la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, Bjerklund Johansen T, Brausi M, Emberton M, Frauscher F, Greene D, Harisinghani M, Haustermans K, Heidenreich A, Kovacs G, Mason M, Montironi R, Mouraviev V, de Reijke T, Taneja S, Thuroff S, Tombal B, Trachtenberg J, Wijkstra H and Polascik T. Focal Therapy in Prostate Cancer—Report from a Consensus Panel. *Journal of Endourology* 2010;24(5):775-780.
- 102 Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:732–51.
- 103 Schroder FH et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981–90.
- 104 Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–32.
- 105 Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:1046–55.
- 106 Klotz L, Zhang L, Nam R, et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010,28:126-131.

- 107 Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol* 2013;63 (4):597-603.
- 108 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organisation 2000, WHO Technical Report Series No. 894
- 109 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76–79.
- 110 Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875–880.
- 111 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638.
- 112 Carroll KK. Obesity as a risk factor for certain types of cancer. *Lipids* 1998; 33:1055–1059.
- 113 Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:385–389.
- 114 Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:557–563.
- 115 Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1240–1244.
- 116 Bhindi B, Kulkarni GS, Finelli A, et al. Obesity is associated with risk of progression for low-risk prostate cancers managed expectantly. *Eur Urol* 2014;66:841–8.

- 117 Amling CL, Kane CJ, Riffenburgh RH, et al. Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2001; 58:723–728.
- 118 Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:439–445.
- 119 Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004;22:446–453.
- 120 Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, et al. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *J Urol* 2005;174:919–922.
- 121 Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, et al. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology* 2005; 66:1060–1065.
- 122 Freedland SJ, Isaacs WB, Mangold LA, et al. Stronger association between obesity and biochemical progression after radical prostatectomy among men treated in the last 10 years. *Clin Cancer Res* 2005;11:2883–2888.
- 123 Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ et al. Impact of body mass index on biochemical recurrence rates after radical prostatectomy: an analysis utilizing propensity score matching. *Urology* 2008;72(6):1246–1251.
- 124 Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43:123–33.
- 125 Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM et al Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and

- biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int* 2011;107(12):1956–1962.
- 126 Boorjian SA, Crispen PL, Carlson RE et al. Impact of obesity on clinicopathologic outcomes after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Endourol* 2008;22(7):1471–1476.
- 127 Campeggi A, Xylinas E, Ploussard G et al. Impact of body mass index on perioperative morbidity, oncological, and functional outcomes after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2012;80(3):576–584.
- 128 Rubin DB. On principles for modeling propensity scores in medical research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:855–857.
- 129 Rubin DB, Thomas N. Matching using estimated propensity scores: relating theory to practice. *Biometrics* 1996;52:249–264.
- 130 D’Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statist Med* 1998;17:2265-2281.
- 131 Busch J, Gonzalzo ML, Leva N, Ferrari M, Cash H, Kempkensteffen C, Hinz S, Miller K, Magheli A. Matched comparison of robot-assisted, laparoscopic and open radical prostatectomy regarding pathologic and oncologic outcomes in obese patients. *World J Urol* 2015;33(3):397-402.
- 132 Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63(5):800–809.
- 133 Ho T, Gerber L, Aronson WJ et al. Obesity, prostate-specific antigen nadir, and biochemical recurrence after radical prostatectomy: biology or technique? Results from the search database. *Eur Urol* 2012;62(5):910–916.
- 134 Lee SE, Lee WK, Jeong MS et al. Is body mass index associated with pathological outcomes after radical prostatectomy in Korean men? *BJU Int* 2011;107(8):1250–1255.

- 135 Isbarn H, Jeldres C, Budaus L et al. Effect of body mass index on histopathologic parameters: results of large European contemporary consecutive open radical prostatectomy series. *Urology* 2009;73(3):615–619.
- 136 Bae JJ, Choi SH, Kwon TG et al. Advantages of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in obese patients: comparison with the open procedure. *Korean J Urol* 2012;53(8):536–540.
- 137 Yates J, Munver R, Sawczuk I. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the morbidly obese patient. *Prostate Cancer* 2011;618:623.
- 138 Campeggi A, Xylinas E, Ploussard G et al. Impact of body mass index on perioperative morbidity, oncological, and functional outcomes after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2012;80(3):576–584.
- 139 Eden CG, Chang CM, Gianduzzo T et al. The impact of obesity on laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;98(6):1279–128.

9. LEBENSLAUF

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antje Johannsen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der pathologischen und onkologischen Ergebnisse nach roboterassistierter, laparoskopischer und retropubisch radikaler Prostatektomie bei adipösen Patienten – Ergebnisse einer retrospektiven Analyse mittels Propensity-Score-Matching“ 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.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Antje Johannsen hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Busch J, Gonzalgo ML, Leva N, Ferrari M, Cash H, Kempkensteffen C, Hinz S, Miller K, Magheli A. Matched comparison of robot-assisted, laparoscopic and open radical prostatectomy regarding pathologic and oncologic outcomes in obese patients. World J Urol 2015;33(3):397-402.

Beitrag im Einzelnen: Komplettierung der Nachsorgedaten, Bearbeitung der Datenbank, statistische Auswertung.

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

Unterschrift der Doktorandin

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Ahmed Magheli für die ausgezeichnete Betreuung, stete Hilfe bei der Planung und Durchführung und die rasche Durchsicht dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Jonas Busch für die gewährte Hilfe bei der Interpretation der statistischen Auswertung und viele hilfreiche Gespräche.

Darüber hinaus möchte ich mich für die Anstellung in der Abteilung für Urologie in der Charité Universitätsmedizin Campus Mitte bei Prof. Dr. med. Kurt Miller bedanken, die mir auch die Möglichkeit eröffnete, diese wissenschaftliche Arbeit zu beginnen. Schließlich gebührt meinen Kindern und meinem Mann mein Dank dafür, mir durch ihre Unterstützung und stete Motivation den notwendigen Rückhalt gegeben zu haben, der es mir ermöglichte, diese Dissertation fertigzustellen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abbildung 1: mittleres geschätztes 3-Jahres-Gesamtüberleben.....38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM für das Prostatakarzinom, 7. Auflage 2009.....	12
Tabelle 2:	UICC-Stadien des Prostatakarzinoms, 7. Auflage.....	12
Tabelle 3:	D`Amico-Risiko-Klassifikation des Prostatakarzinoms.....	14
Tabelle 4:	Gleason Grading-Modifikation durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz 2004.....	16
Tabelle 5:	Definition der BMI Gruppen.....	25
Tabelle 6:	Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching.....	29
Tabelle 7:	PSA-Wert radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching.....	29
Tabelle 8:	Gleason-Score radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten vor PS matching.....	29
Tabelle 9:	Erfahrung des Operateurs in der radikalen Prostatektomie vor PS matching.....	30
Tabelle 10:	Nerverhaltung bei der radikalen Prostatektomie vor PS matching...	30
Tabelle 11a:	Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP.....	31
Tabelle 11b:	Alter radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP.....	31
Tabelle 12a:	PSA-Wert radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP.....	31
Tabelle 12b:	PSA-Wert radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP.....	31
Tabelle 13a:	Gleason-Score radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP.....	32
Tabelle 13b:	Gleason-Score radikal prostatektomierter, übergewichtiger Patienten nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP.....	32
Tabelle 14a:	Erfahrung des Operateurs in der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP.....	32
Tabelle 14b:	Erfahrung des Operateurs in der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP.....	32

Tabelle 15a: Nerverhaltung bei der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP.....	33
Tabelle 15b: Nerverhaltung bei der radikalen Prostatektomie nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP.....	33
Tabelle 16a: Klinisches Stadium nach erfolgtem PS matching; RARP vs. LRP...	33
Tabelle 16b: Klinisches Stadium nach erfolgtem PS matching; RARP vs. RRP...	33
Tabelle 17a: Pathologischer Gleason-Score; RARP vs. LRP.....	34
Tabelle 17b: Pathologischer Gleason-Score; RARP vs. RRP.....	34
Tabelle 18a: Pathologisches Stadium; RARP vs. LRP.....	35
Tabelle 18b: Pathologischer Gleason-Score; RARP vs. RRP.....	35
Tabelle 19a: Positiver Schnittrand; RARP vs. RRP.....	36
Tabelle 19b: Positiver Schnittrand; RARP vs. RRP.....	36
Tabelle 20a: Nachbeobachtungsdaten nach erfolgtem PS matching; RARP vs LRP.....	37
Tabelle 20b: Nachbeobachtungsdaten nach erfolgtem PS matching; RARP vs RRP.....	37
Tabelle 21: Univariate und multivariat-adjustierte präoperative Prädiktorenanalyse (logistische Regression) der positiven Schnittränder radikal prostatektomierter Patienten nach erfolgtem PS matching.....	39
Tabelle 22: Multivariat-adjustierte Cox Regressions-Analyse (logistische Regression) unabhängiger Prädiktoren radikal prostatektomierter Patienten nach erfolgtem PS matching.....	39

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aktive Überwachung
ASAP	atypische mikroazinäre Proliferation
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
cT	Klinisches Tumorstadium
CT	Computertomographie
DRU	Digital Rektale Untersuchung
f-PSA	freies PSA
Gy	Gray
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
HR	Hazardratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LRP	Laparoskopisch Radikale Prostatektomie
M	Metastase
MAB	Maximale Androgenblockade
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodulus
N+	Tumorpositiver Lymphknoten
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
pLA	pelvine Lymphadenektomie
PIN	Prostate Intraepitheliale Neoplasia
pT-Stadium	Pathologisches Tumorstadium
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSM	positive surgical margins (positive Schnittränder)
PS	Propensity-Score
R0	tumorfreier Absetzungsrand
R1	Tumorgewebe im Absetzungsrand
RARP	Roboterassistierte Laparoskopische Radikale Prostatektomie
RP	Radikale Prostatektomie

RPP	Radikale Perineale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
RRP	Radikale Retropubische Prostatektomie
TNM-Klassifikation	Tumor-, Nodus-, Metastasen-Klassifikation
TRUS	Transrektaler Ultraschall
t-PSA	Gesamt-PSA
UICC	Union internationale contre le cancer
WW	Watchful Waiting