

**Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. M. Stöckle**

**Einflussfaktoren auf R⁺-Raten bei radikaler roboterassistierter
Prostatektomie**

Prognostic factors for the positive surgical margins of robotic assisted
radical prostatectomy

**Dissertation für den akademischen Grades ein Doktors der Medizin
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
(2014)**

**Vorgelegt von: Stefan Schunk
Geb. am 28.12.1983 in Trier**

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	7
2.	Einleitung.....	10
	2.1. Anatomie und Physiologie der Prostata.....	10
	2.2. Epidemiologie und Risikofaktoren.....	12
	2.3. Pathologie und Histologie.....	13
	2.4. Biologie mit Metastasierung.....	16
	2.5. Diagnostik.....	16
	2.5.1. Symptome.....	
	2.5.2. Digital Rektale Untersuchung (DRU).....	
	2.5.3. PSA – Diagnostik.....	
	2.5.4. Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	
	2.5.5. Stanzbiopsie.....	
	2.5.6. Risikoabschätzung.....	
	2.6. Therapie.....	19
	2.6.1. Watchful Waiting.....	
	2.6.2. Active Surveillance.....	
	2.6.3. Radikale Prostatektomie.....	
	2.6.4. Radiotherapie.....	
	2.6.5. Brachytherapie.....	
	2.6.6. Antihormonelle Therapie.....	
	2.7. Positive Schnittränder und ihre Bedeutung für die Prognose.....	22
	2.8. Zielsetzung dieser Arbeit.....	23
3.	Material und Methodik.....	24
	3.1. Patientenkollektiv.....	24
	3.1.1. Vorstellung und Definition der herangezogenen Daten.....	
	3.2. Statistische Auswertung der Daten.....	25
4.	Ergebnisse.....	26
	4.1. Einleitende Auswertungen.....	26
	4.2. Tumorstadium.....	28
	4.3. Prostatavolumen.....	29
	4.4. PSA-Wert.....	32
	4.5. Präoperativer Gleason.....	35
	4.6. High-Risk – Patienten.....	36

4.7.	Nervesparing.....	38
4.8.	Biopsiequalität.....	39
4.9.	Stanzdichte.....	40
4.10.	Lernkurven.....	41
4.11.	Multivariate Analysen.....	43
5.	Diskussion.....	46
5.1.	Tumorstadium.....	46
5.2.	Prostatavolumen.....	46
5.3.	PSA-Wert.....	47
5.4.	Präoperativer Gleason.....	48
5.5.	High-Risk – Patienten.....	48
5.6.	Nervesparing.....	49
5.7.	Biopsiequalität.....	50
5.8.	Stanzdichte.....	51
5.9.	Lernkurven.....	52
5.10.	Multivariate Analysen.....	54
5.11.	Limitation und Ausblick.....	54
6.	Anhang.....	56
7.	Literaturverzeichnis.....	60
8.	Dank.....	66
9.	Lebenslauf.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse der Prostata

Abbildung 2: Anatomie und Nachbarschaftsbeziehungen der Prostata

Abbildung 3: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Abbildung 4: Gleason-Grading

Abbildung 5: Einführung der Sonde bei der TRUS

Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der T-Stadien

Abbildung 7 : Prozentuale Verteilung des präoperativen Gleason

Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des R-Status

Abbildung 9: R-Status in Bezug auf das Tumorstadium

Abbildung 10: Verteilung des R+ – Status in Bezug auf die Größe der Prostata in ml

Abbildung 11: Aufteilung der Volumenkohorte in 2 Gruppen (< 35 ml/> 35 ml)

Abbildung 12: Verteilung des positiven Schnittrandes nach Tumorstadium und Prostatavolumen in ml

Abbildung 13: Verteilung der Kohorte Prostatavolumen in > bzw. < 35 ml und nach Tumorstadium

Abbildung 14: R-Status nach PSA-Werten

Abbildung 15: Onkologisches Outcome nach PSA und Tumorstadium > pT2

Abbildung 16: Onkologisches Outcome nach Tumorstadium \leq pT2 und PSA

Abbildung 17: Onkologisches Outcome nach Gleason-Score

Abbildung 18: Prozentuale Verteilung positiver Schnittränder nach high-Risk versus non-high-Risk

Abbildung 19: Onkologisches Outcome bei high-risk – Patienten nach Tumorstadien

Abbildung 20: Onkologisches Outcome nach Nervesparing

Abbildung 21: Outcome nach Nervesparing und T-Stadium

Abbildung 22: Onkologisches Outcome nach Biopsiequalität und Tumorstadium \leq pT2

Abbildung 23: Lernkurve des onkologischen Outcomes

Abbildung 24: Lernkurve in Abhängigkeit vom T-Stadium

Abbildung 25: DaVinci-Datenblatt

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Tabelle 2: D'Amico-Kriterien

Tabelle 3: Überblick über Mediane des Patientenkollektivs

Tabelle 4: Signifikanzanalyse R-Status nach Tumorstadien

Tabelle 5: Signifikanzanalyse Prostatavolumen

Tabelle 6: Signifikanzanalyse Prostatavolumen nach Kohortenteilung bei 35 ml

Tabelle 7: Signifikanzanalyse Prostatavolumen nach Kohortenteilung und Tumorstadien

Tabelle 8: Signifikanzanalyse PSA-Wert

Tabelle 9: Signifikanzanalyse PSA-Wert bei Tumoren \leq pT2

Tabelle 10: Signifikanzanalyse Gleason-Score

Tabelle 11: Signifikanzanalyse high-risk-Patienten

Tabelle 12: Signifikanzanalyse high-risk-Patienten bei Tumoren $>$ pT2

Tabelle 13: Signifikanzanalyse Nervesparing bei Tumoren \leq pT2

Tabelle 14: Signifikanzanalyse Biopsiequalität bei Tumoren \leq pT2

Tabelle 15: Uni- und multivariable Analyse Gesamtkohorte

Tabelle 16: Uni- und multivariable Signifikanzanalyse bei Tumoren \leq pT2

Tabelle 17: Uni- und multivariable Signifikanzanalyse bei Tumoren \leq pT2 und
nerverhaltender Operation

Abkürzungsverzeichnis

DRU - Digital rektale Untersuchung

TRUS - Transrektaler Ultraschall

PSA – Prostataspezifisches Antigen

RARP - Roboterassistierte radikale Prostatektomie

BPH - Benigne Prostatahyperplasie

PCA - Prostatakarzinom

UICC - Union of international cancer control

HGPIN - High Grade prostatistische intraepitheliale Neoplasie

PIA - proliferative inflammatorische Atrophie

VBR - Volumen Biopsie Ratio

RP - Radikale Prostatektomie

pT oder T – (pathologisches) Tumorstadium

EAU - European Association of Urology

OR - Odds Ratio

PSADT - PSA Doubling Time

PSAV - PSA Velocity

ASAP - Atypical Small Acinar Proliferation

PIN - Prostatistische intraepitheliale Neoplasie

1. Zusammenfassung

Einflussfaktoren auf das onkologische Outcome bei radikaler roboterassistierter Prostatektomie

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Neuere Detektionsmethoden, wie PSA-Wert-Bestimmung und transrektaler Ultraschall (TRUS) führen zu einer immer früheren Erkennung des Karzinoms. So sind die meisten Prostatakarzinome bei Diagnosestellung kurativ therapierbar. Goldstandard der Therapie ist die radikale Prostatektomie. Diese wird an der Universität des Saarlandes robotergesteuert durchgeführt. Ein wichtiger Prognosefaktor für das onkologische Outcome des Patienten ist hier der R-Status, welcher angibt, ob am chirurgischen Schnitttrand maligne Zellen vorhanden sind (R+). Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von statistisch unabhängigen Einflussfaktoren auf den R+-Status.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst 1657 Patienten, welche seit März 2006 an der Universität des Saarlandes prostatektomiert wurden. Bis Ende 2007 wurden die Daten retrospektiv erhoben, seit 2008 kommt es zu einer prospektiven Erhebung der Daten. Die Daten wurden in eine Excel-Datenbank übertragen und via SPSS-Statistics ausgewertet. Zunächst wurde eine univariable Analyse mit Signifikanztestung durchgeführt. Gefolgt wurde diese von einer multivariablen Analyse zur Detektion unabhängiger Prognosefaktoren. Eingeschlossen in das Kollektiv wurden Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom inkl. pT3-Tumoren. In dieser Arbeit wird die Kohorte meist in \leq pT2 und $>$ pT2 eingeteilt. 16,29% der Patienten hatten einen R+-Status.

In der univariablen Analyse zeigte sich eine Erhöhung der R+-Raten bei Tumoren $>$ pT2 von 34,27%, bei Tumoren \leq pT2 lag sie bei 7,82%. Hier zeigte sich das Tumorstadium als wichtigster signifikanter Risikofaktor für R+. Signifikante Risikofaktoren über alle Tumorstadien sind ein PSA-Wert $>$ 10 ng/ml (21,95% zu 14,81% bei 4-10 ng/ml), ein Gleason-Score von 8-10 (27,08% zu 15,09% bei Gleason $<$ 8), high-risk-Patienten (35,59% zu 14,59% bei non-high-risk) sowie die surgeon volume der Operateure bei \leq 200 Operationen (19,2% bei 101-200 zu 14,3% bei 201-300).

Bei Tumoren \leq pT2 sind signifikante Risikofaktoren ein Prostatavolumen $<$ 35 ml (12,99% zu 7% bei $>$ 35 ml), ein PSA-Wert $>$ 10 ng/ml (OR: 2,64 gegenüber

PSA < 4ng/ml), Nervesparing (2,2 fache Erhöhung des R+-Risikos) sowie „schlechte“ Biopsiequalität (11,83% zu 6,43%).

Tumore >pT2 hatten lediglich den high-risk-Status als unabhängigen Risikofaktor für R+ (53,01% vs. 30,80% bei non-high-risk).

In der multivariablen Analyse konnte das Tumorstadium, sowie der high-risk-Status als unabhängiger Risikofaktoren identifiziert werden. Bei Tumoren ≤pT2 waren Nervesparing (OR 3,025), eine surgeon volume < 200 Operationen (OR 1,881) sowie der PSA-Wert (OR 3,674) unabhängige Risikofaktoren.

Bei Tumoren ≤pT2 und Nervesparing war „schlechte“ Biopsiequalität ein unabhängiger Risikofaktor für R+ (OR 2,398).

Diese unabhängigen Prognosefaktoren decken sich weitestgehend mit Faktoren in der Literatur. Bisher nicht beschrieben ist der Einfluss der schlechten Biopsiequalität bei Tumoren ≤pT2 und Nervesparing.

Wichtig wird ein gründliches Follow-Up der Patienten sein, um den Einfluss positiver Schnittränder auf biochemische Rezidive abschätzen zu können. Zudem sollten zusätzliche Parameter des Schnittrandes begutachtet werden, wie Länge und Lokalisation.

Summary

Prognostic factors for the positive surgical margins of robotic assisted radical prostatectomy

Prostate cancer (PCa) is the most common malignant tumor in men. Diagnostic tools like the prostate-specific antigen (PSA) and transrectal ultrasound led to an enhanced detection of prostate cancer in early stages. Early diagnosis enables curative treatment of the majority of prostate cancer patients, for example by radical prostatectomy. At the Saarland University Medical Center, radical prostatectomy is performed by using a robot-assisted approach. One important prognostic factor for the oncological outcome of patients is the occurrence of positive surgical margins (SM+).

Therefore the aim of our study was to identify risk factors for the development of surgical margins at the time of robot-assisted prostatectomy.

For this, data from 1657 patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy from March 2006 at the Saarland University Medical center was included into the analysis. Until the end of 2007, data were retrieved

retrospectively whereas after that the data was collected prospectively. Data was pooled in an Excel-database and analyzed using SPSS-statistics.

Patients with localized as well as locally advanced prostate cancer up to an pathological tumour stage of pT3 were included. In the entire cohort, 16.29% of patients displayed a SM+ on final pathology.

Univariable analysis identified the tumour stage (\leq pT2 vs. $>$ pT2) with corresponding positive margins in 34.27% and 7.82% as one major risk factor. Further risk factors in the entire cohort independent of tumour stage were a PSA >10 ng/ml with 21.95% SM+ versus 14.81% SM+ in patients with a PSA 4-10ng/ml, the Gleason-Score (27.08% in Gl. 8-10 vs. 15,09% in Gleason <8), high-risk PCa (35.59% SM+) versus low risk PCa (14.59% SM+) and the surgeon volume (100-200 with 19.2% SM+ versus 14.3% SM+ in 201-300). In patients with a tumour stage \leq pT2 univariable analysis identified prostate volume (<35 ml with 12.99% SM+ versus 7% SM+ in >35 ml), a PSA >10 ng/ml (Odds ratio 2,64 compared to PSA <4 ng/ml), nervesparing (Odds ratio 2,2) and poor quality of prostate biopsy (11.83% versus 6,43%) as significant risk factors for SM+.

In patients with a tumour stage $>$ pT2 only the high-risk status was prognostic for the occurrence of a positive surgical margin (53.01% versus 30.8%).

In multivariable analysis of the entire cohort, high-risk status was identified as an independent risk factor for SM+. In patients with a tumour stage \leq pT2 nervesparing (OR 3.025), a surgeon volume <200 (OR 1.881) and the PSA-value >10 ng/ml were independent risk factors. In the cohort of patients with \leq pT2 undergoing nervesparing radical prostatectomy, quality of prostate biopsy revealed as the sole independent risk factor for positive surgical margins (OR 2.398).

The risk factors identified in our study are in line with the available literature. Alone the quality of prostate biopsy in patients with \leq pT2 and nervesparing radical prostatectomy was identified as an to date unknown risk factor for SM+.

Nevertheless the role of positive surgical margins in our cohort remains limited due to the lack of follow-up data. Furthermore the length of the SM+ and the location has not been analyzed in our cohort which may further influence oncological outcome in.

2. Einleitung

2.1. Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata ist eine tubuloalveoläre, etwa kastaniengroße Drüse, die beim jungen Mann etwa 20g wiegt, im Alter jedoch an Größe und Gewicht zunimmt.

Sie liegt unmittelbar an der Pars prostaticae der Urethra an, welche die periurethrale Zone der Prostata durchdringt. Am basalen Teil der Prostata liegt der Blasenhalss, apikal reicht die Prostata über den Levatorspalt hinaus. Der posteriore Anteil der Prostata liegt dem Rektum an. Dieser ist bei der digital rektalen Untersuchung (DRU) tastbar. Am Unterrand befindet sich der Sphincter urethrae, seitlich liegen die Gefäßnervenbündel, die verantwortlich sind für die Versorgung und Innervation der Prostata, sowie des äußeren Genitals. Fixiert ist die Prostata über die puboprostatiche Bänder am Schambein. Umgeben ist sie von einer derben, muskelreichen Kapsel.

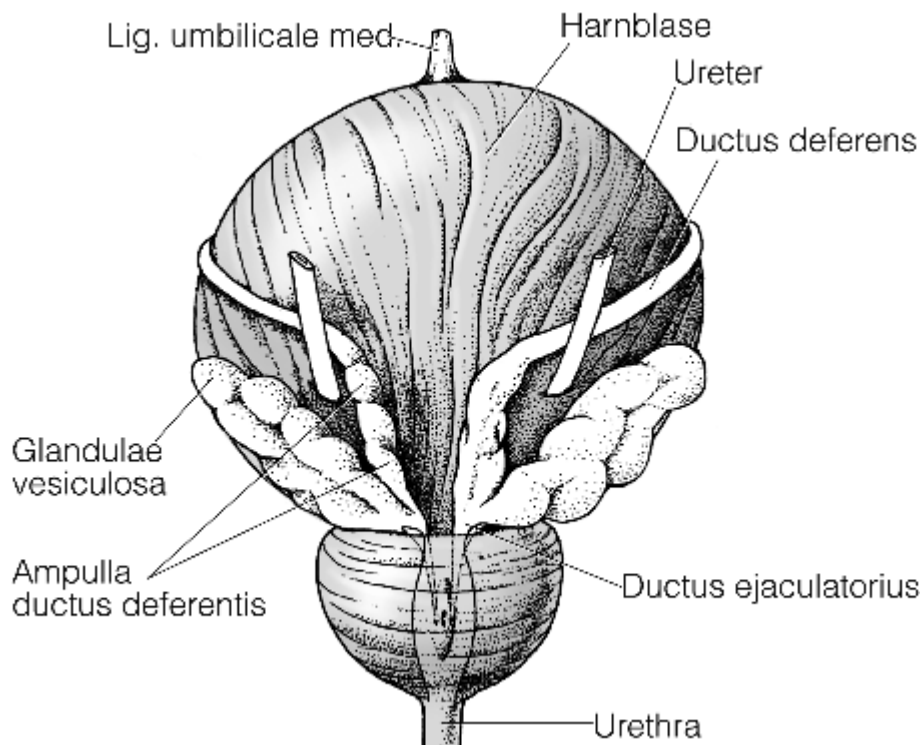


Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse der Prostata¹

Man unterteilt die Prostata in folgende Zonen:

1. die bereits erwähnte periurethrale Zone in der sich zahlreiche Schleimhautdrüsen befinden.

2. die Innenzone, welche aus verzweigten Drüsen besteht und ein sehr dichtes, muskeldurchzogenes Stroma aufweist. Hier entsteht die benigne Prostatahyperplasie (BPH).
3. die Außenzone ist charakterisiert durch tubuloalveoläre Drüsen, die in ein elastisches Fasernetz gepackt sind. Von ihr geht der überwiegende Anteil der Prostatakarzinome aus.

Die Prostata produziert einen Teil des Ejakulats. Ein Bestandteil des Ejakulats ist das prostataspezifische Antigen (PSA), welches der Verflüssigung des Samenkoagulums dient. Es wird bei der Früherkennung als Tumormarker eingesetzt. Bei der Ejakulation wird das Ejakulat über 15 – 20 Ausführungsgänge Richtung Ductus deferens abgegeben.

Die Blutversorgung der Prostata erfolgt über Äste der A. vesicalis inferior sowie der A. ductus deferentis. Venös fließt das Blut über den Plexus prostaticus ab, welcher mehrere Verbindungen zu den Vv. Iliacae internae hat.

Der Lymphabfluss erfolgt überwiegend in die Teilungsstelle der A. iliaca communis in der fossa obturatoria, aber auch rektal, sowie über die Nodi lymphoidei sacrales.

Innerviert wird die Prostata sympathisch und parasymphatisch über den Plexus prostaticus.

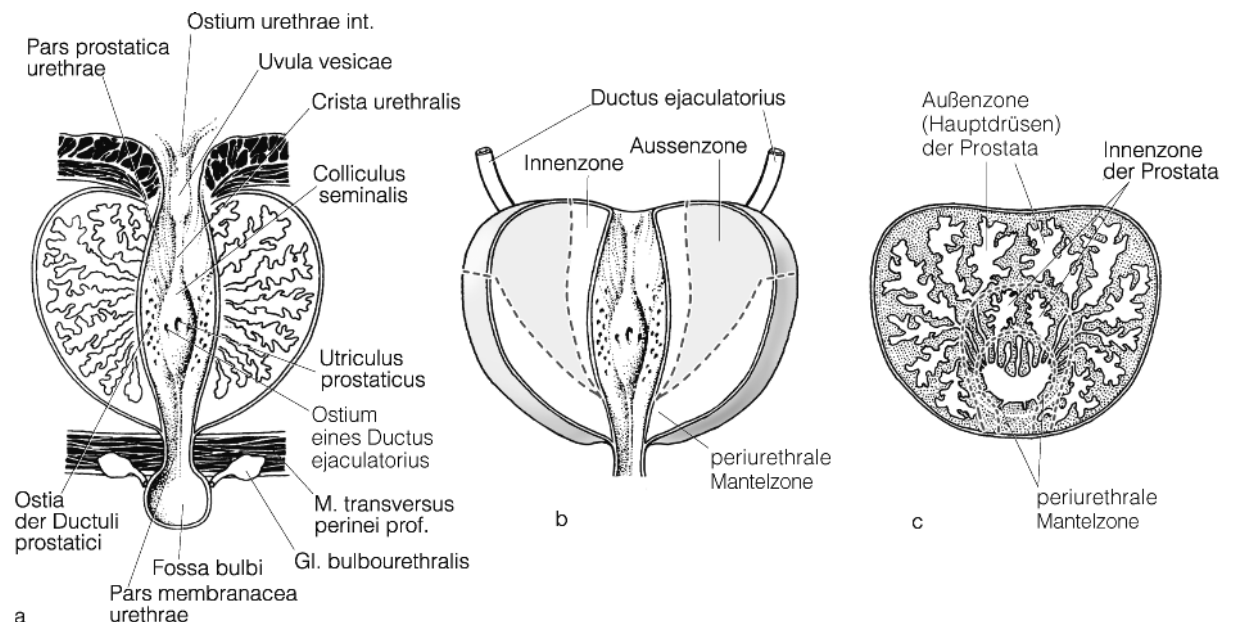


Abbildung 2: Anatomie und Nachbarschaftsbeziehungen der Prostata ¹

2.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom ist das vierthäufigste Malignom des Menschen. In einer Veröffentlichung von Heidenreich et al nimmt das Prostatakarzinom den 1. Platz mit 15% der Neubildungen des Mannes ein ². Die schwarze Bevölkerung ist wesentlich häufiger betroffen als die weiße. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Die europäische Mortalität liegt bei 34 pro 100.000 Erkrankten.

Risikofaktoren sind für das Prostatakarzinom weitestgehend unbekannt. Folgende drei Faktoren wurden am besten untersucht:

1. Zunehmendes Alter:

Im Alter von unter 40 ist das Prostatakarzinom äußerst selten. Vom 40. bis zum 80. Lebensjahr steigt die Prävalenz ungefähr um den Faktor 1000. Bei postmortalen Untersuchungen fand man heraus, dass bis zu 80 % der über 70-Jährigen ein Prostatakarzinom hatten ³.

2. Ethnische Herkunft, s.o.:

Diesen Punkt muss man relativieren. Es ist zwar Fakt, dass die farbigen Männer höhere Inzidenzen haben als Europäer, gefolgt von den Asiaten ⁴, aber dies relativiert sich, sobald Asiaten in Europa oder den USA leben ⁵. Also muss man davon ausgehen, dass hier exogene Einflüsse vorliegen, welche es noch zu untersuchen gilt.

3. Genetische Disposition:

Bei der Erkrankung eines Verwandten ersten Grades ist das Risiko an PCA zu erkranken doppelt so hoch. Sind zwei oder mehr Verwandte ersten Grades betroffen, hat man sogar das 5 – 11 fache Erkrankungsrisiko ^{6 7}.

2.3. Pathologie und Histologie

Das PCA entsteht zu 90% in der peripheren Zone der Prostata. In den meisten Fällen handelt es sich um Adenokarzinome. Eingeteilt wird es nach TNM-Klassifikation nach der UICC (Union of International Cancer Control) ⁸.

T steht für die Ausdehnung des Primärtumors:

T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor
T1a	Inzidentes Karzinom, zufälliger Tumornachweis in < 5% des Gewebes
T1b	Inzidentes Karzinom, zufälliger Tumornachweis in > 5% des Gewebes
T1c	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltrierte die Hälfte eines Prostatalappens oder weniger
T2b	Tumor infiltrierte mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor befindet sich in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Tumor durchbricht die Prostatakapsel ein- oder zweiseitig
T3b	Tumor infiltrierte die Samenblase
T4	Tumor infiltrierte benachbarte Strukturen

N steht für die regionäre Lymphknotenmetastasierung:

N0	Keine regionären Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknoten

M steht für Fernmetastasen:

M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1a	Nicht regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestationen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

Die folgende Abbildung verdeutlicht noch einmal bildlich die TNM-Klassifikation:

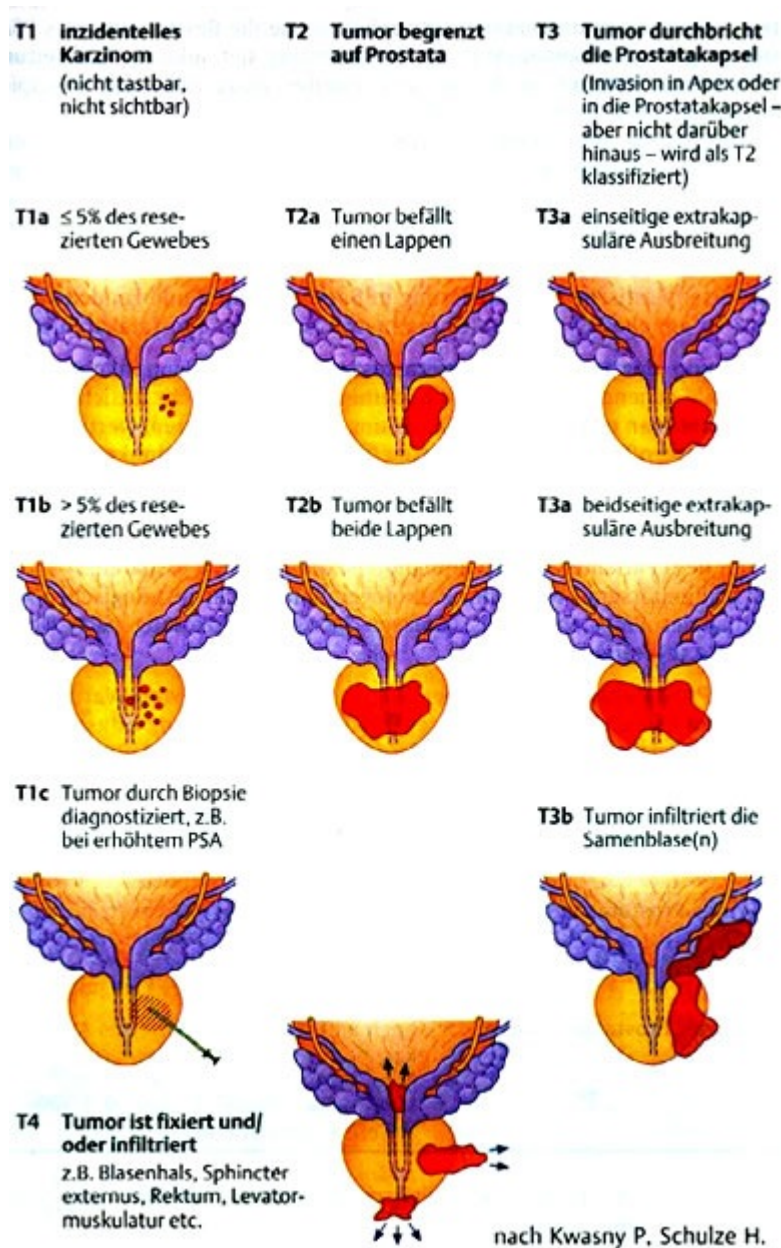
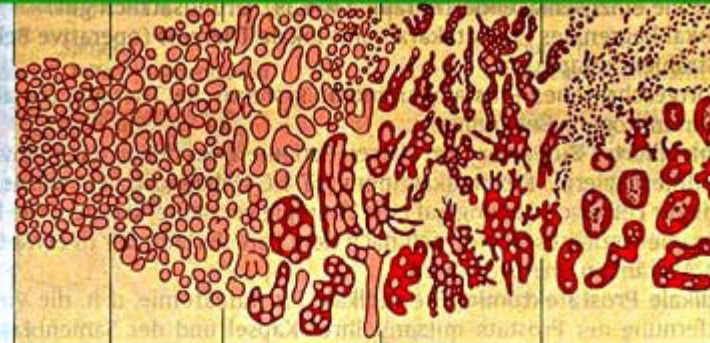


Abbildung 3: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Kwasny und Schulze

Histologisch wird das PCA nach Gleason eingeteilt. Hier geht es um die Differenzierung der Tumorzellen. Es werden Werte von 1 – 5 ermittelt. Gleason 1 ist eine sehr gut differenzierte Zelle. Gleason 5 ist die geringste Differenzierungsstufe. So wird ein Gleason-Score erstellt, welcher sich aus der Addition der zwei häufigsten Wachstumsmuster ergibt. 2 ist das am wenigsten aggressive Karzinom, 10 das aggressivste⁹. Ab einem Gleason-Score von 7 verschlechtert sich die Prognose des

Patienten ¹⁰. Neuere Studien schlagen vor, den randbildenden Gleason-Grad bei R1-Befunden mit in die Entscheidungsfindung zur postoperativen Radiatio zu nehmen. Bei randbildenden Gleason-Graden von 4 oder 5 fanden Savdie et al signifikant häufiger Rezidive ¹¹.

In folgender Abbildung wird der Gleason-Score genauer beschrieben:



Muster	1	2	3	4	5
Drüsenform	einzel, rund	einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	einzel, unregelmäßig oder papilläres oder kribriiformes Epithel	verschmolzene glanduläre Massen oder „hyper-nephroid“	einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose
Drüsengröße	mittel	mittel	klein, mittel, groß mittel oder groß	klein	klein klein
Drüsenabstand	dicht gepackt	bis zu 1 Drüsen-durchmesser voneinander getrennt	mehr als 1 Drüsen-durchmesser voneinander entfernt rundliche Massen mit glattem, scharfen Rand	verschmolzen	anaplastische Epithelmassen rundliche Massen und Stränge mit glatten, scharfen Rändern
Herdgrenze	scharf	weniger scharf	schwer erkennbar schwer erkennbar	unscharf infiltrierend	unscharf infiltrierend schwer erkennbar
Stroma-Invasion	minimal	mild	mäßig ausgedehnt	stark	sehr stark ausgedehnt

Abbildung 4: Gleason-Grading (Quelle: Die fünf Wachstumsmuster des Adenokarzinoms der Prostata nach dem modifizierten Gleason-Grading von 2005 (schematisiert nach D. F. Gleason, Human Pathology 1992))

2.4. Biologie und Metastasierung

Die Pathogenese des PCA's ist weitgehend unbekannt. Als Vorstufen des PCA's sind die high grade prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HGPIN) und die proliferative inflammatorische Atrophie (PIA) bekannt¹². Die BPH ist jedoch weder Vorstufe, noch Risikofaktor für das PCA¹³. Das PCA ist überwiegend ein langsam wachsender und spät metastasierender Tumor. Das erklärt das häufige Auftreten sogenannter latenter PCA's, welche zu Lebzeiten nicht in Erscheinung treten³. Das Wachstum der malignen Zellen ist in der Regel primär androgenabhängig. Nach anti-hormoneller Therapie werden sie jedoch zunächst kastrations-resistent und im weiteren Verlauf möglicherweise auch androgeninsensitiv. Eine Theorie geht von Insensitivität als Folge von Mutationen aus, die andere vermutet das Überleben und die Vermehrung primär schon androgeninsensitiver Zellgruppen.

Die lymphogene Metastasierung des PCA's erfolgt primär in die Lymphknoten der Fossa obturatoria. Hämatogen metastasiert das PCA überwiegend osteoplastisch in das Skelettsystem. Häufig findet man Wirbelkörpermetastasen.

2.5. Diagnostik

2.5.1. Symptome

Das PCA zeigt keine spezifischen Frühsymptome. Typische Symptome beim fortgeschrittenen PCA sind evtl. obstruktive Miktionsymptome, Hämaturie oder Knochen- bzw. Rückenschmerzen, bedingt durch die Metastasierung.

2.5.2. Digital Rektale Untersuchung (DRU)

Wie bereits erwähnt, tritt das PCA hauptsächlich in der peripheren Zone der Prostata auf. Ab einem Volumen von 0,2 ml ist es bei der DRU tastbar. Der Erfolg ist stark untersucherabhängig. Ungefähr 18% der PCA's werden durch DRU entdeckt¹⁴. Karzinome, welche durch suspekten Tastbefund entdeckt werden, weisen meistens einen Gleason von 7 oder größer auf¹⁵.

2.5.3. PSA – Diagnostik

Das Prostata spezifische Antigen (PSA) ist eine Serin-Protease, die von Prostatadrüsenzellen sezerniert wird und der Verflüssigung des Ejakulats dient. Es ist organ-, aber nicht karzinomspezifisch. Ein erhöhter PSA-Wert tritt beispielsweise bei Karzinomen, BPH, sowie nach mechanischen Manipulationen auf. Ab einem PSA-Wert von 4 ng/ml besteht der Verdacht auf ein PCA. Beim jungen Mann wird der

Verdacht schon ab Werten von 2,5 ng/ml gestellt. Ist der PSA auffällig, muss eine Biopsie der Prostata erfolgen. Bei PSA-Werten über 10 ng/ml und gesichertem PCA sollte eine Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Metastasen durchgeführt werden.

Der PSA-Wert gilt als besserer Prädiktor des PCA's als DRU und transrektaler Ultraschall (TRUS) ¹⁶. Je höher der PSA-Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit ein PCA zu haben. So untersuchten Thompson et al 2004 2.950 Männer im Alter zwischen 62 und 91 Jahren ¹⁷. Bei einem PSA-Wert von 1,1 – 2 ng/ml lag die Wahrscheinlichkeit eines PCA's bei 17%, wohingegen ein PSA-Wert von 3,1 – 4 ng/ml eine Wahrscheinlichkeit von 26,9 % aufwies. Ähnlich verhielt es sich mit der Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Gleason-Wertes (2 zu 6,7%).

Eine Möglichkeit den PSA-Wert einzuordnen und eine BPH von einem PCA zu unterscheiden, bildet der Quotient aus freiem PSA und dem Gesamt-PSA (f/t-PSA). Laut Catalona et al liegt bei einem Quotienten unter 0,1 die Wahrscheinlichkeit eines PCA's bei 56% und bei einem Wert von 0,25 bei 8% ¹⁸. Jedoch birgt diese Methode einige Störgrößen, wie beispielsweise beim gemeinsamen Vorliegen einer BPH und eines PCA oder bei der schlechten Stabilität des freien PSA's vor der Laboranalytik. Hinzu kommt, dass die weitere Diagnostik trotz des Quotienten notwendig ist.

Zur Begutachtung des PCA's im Verlauf eignet sich die PSA doubling time (PSADT) und die PSA velocity (PSAV).

2.5.4. Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall nimmt bei der Diagnostik des PCA's eine untergeordnete Rolle ein. Klassisch echoarme Bereiche in der peripheren Prostata sind nicht immer zu erkennen. Systematische Biopsien werden TRUS – gesteuert durchgeführt.

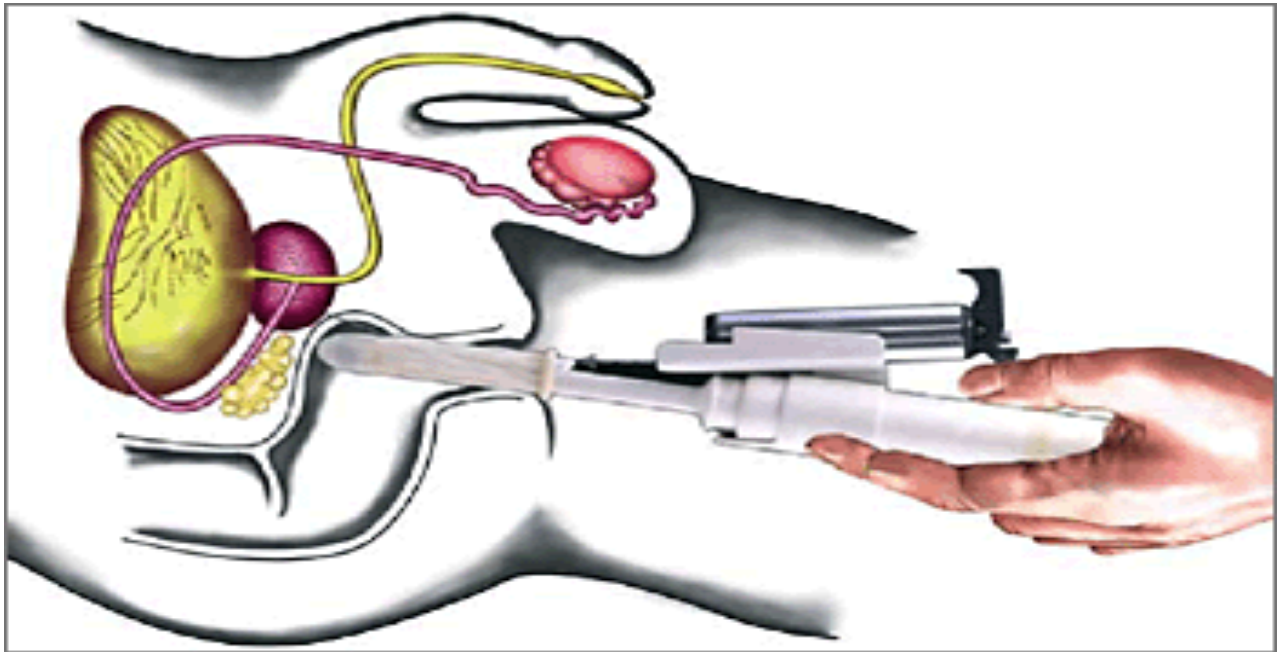


Abbildung 5: Einführung der Sonde bei der TRUS (Prostata.de)

2.5.5. Stanzbiopsie

Die Indikation zur Stanzbiopsie wird durch den erhöhten PSA-Wert oder die suspekte DRU gestellt. Hier sollte jedoch auch das Alter und die Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden ¹⁹. Man sollte sich immer die Frage stellen, ob eine diagnostische Sicherung eines PCA's bei dem bekannten Wachstumsverhalten überhaupt eine klinische Relevanz hat. Ein einmalig erhöhter PSA-Wert stellt nicht zwingend eine Indikation zur Stanzbiopsie dar. Hier sollte nach einigen Wochen der PSA-Wert noch einmal kontrolliert werden, um Störgrößen wie die mechanische Manipulation oder einen infektbedingten PSA-Anstieg auszuschließen ²⁰.

Goldstandard ist die TRUS-gesteuerte Stanzbiopsie, alternativ kann eine perineale Biopsie erfolgen ²¹.

Wiederholt werden sollte die Biopsie bei persistierend hohen oder steigenden PSA-Werten, bei suspekter DRU, bei der atypical small acinar proliferation (ASAP) und bei multiple lokalisierten prostaticen intraepithelialen Neoplasien (PIN). Eine high grade PIN in einer Stanze ist keine Indikation zur Rebiopsie ²².

Die Stanzbiopsie sollte möglichst die lateralen und auch die apikalen und basalen Anteile der Prostata erreichen. Zusätzliche Stanzen in auffälligen Regionen (DRU/TRUS) sind indiziert. Mindestens 8 Stanzen sind notwendig bei einem Prostatavolumen von 30 – 40 ml.

Schwartz et al erarbeiteten einen Stanz-/Volumen-Quotient ²³. Sie fanden heraus, dass ein Quotient zwischen 0,6 und 0,7 die Wahrscheinlichkeit zur Erkennung des PCA's maximiert.

Häufige Komplikationen der Stanzbiopsie sind Hämatospermie, Hämaturie, rektale Blutungen, sowie die Entwicklung einer Prostatitis.

2.5.6. Risikoabschätzung

Nach Abschluss der Diagnostik und des Stagings kann man das Mortalitätsrisiko des Patienten nach den D'Amico-Kriterien abschätzen ²⁴. Folgende Tabelle zeigt die Kriterien.

Risiko	Kriterien	10-Jahres-Mortalität nach RP
Niedrig	PSA < 10 <i>und</i> Gleason < 7 <i>und</i> pT ≤ 2a	1%
Mittel	PSA 10 – 20 <i>oder</i> Gleason = 7 <i>oder</i> pT2b	4%
Hoch	PSA > 20 <i>oder</i> Gleason > 7 <i>oder</i> pT2c – T3	11%

Tabelle 2: D'Amico-Kriterien

2.6. Therapie

Für die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Dazu zählen die Active Surveillance, das Watchful waiting, die radikale Prostatektomie sowie die verschiedenen Formen der Strahlentherapie. Die einzelnen Therapieoptionen werden im Folgenden vorgestellt.

2.6.1. Watchful Waiting (kontrolliertes Zuwarten)

Beim Watchful Waiting wird, wie der Name sagt, das PCA nicht radikal therapiert. Eine aktive Therapie des PCA wird erst bei Auftreten von tumorbedingten Symptomen eingeleitet. Dazu zählen vor allem die antihormonelle Therapie sowie die palliative Therapie der symptomatischen Metastasen. Für die Entscheidung über ein Watchful Waiting spielt das Alter sowie Komorbiditäten als Ausdruck der Lebenserwartung eine übergeordnete Rolle. Gegenüber den radikalen Therapien ist die Morbidität und Mortalität erhöht ²⁵. Liegt die Lebenserwartung unter 10 Jahre stellt Watchful Waiting

eine vernünftige Alternative dar. Aber auch das T-Stadium und der Gleason-Wert des Tumors sind wichtig. T1 und T2-Tumore mit einem Gleason unter 7 haben signifikant bessere 10-Jahres-Überlebensraten²⁶. Bei T3 Tumoren sinken die Überlebensraten, die Metastasierungen nehmen zu^{27, 28}. Chodak et al zeigen, dass 41% der Patienten frei von Behandlung blieben, 34% benötigten Radiotherapie oder Brachytherapie, 16% wurden antihormonell behandelt, 10% wurden prostatektomiert.

2.6.2. Active Surveillance (Aktive Überwachung)

Die Active Surveillance stellt eine konservative Behandlung des PCA's dar. Sie ist im Gegensatz zum Watchful Waiting unabhängig von der Lebenserwartung des Patienten und schließt eine spätere Lokalthherapie im Sinne einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie nicht aus. Hauptziele sind die Verhinderung von Übertherapien und der Erhalt der Lebensqualität, gerade im Hinblick auf Kontinenz und Potenz der Patienten. Vasarainen et al berichten positive Ergebnisse über die Lebensqualität von Patienten in der Active Surveillance²⁹. Gemäß den aktuellen Leitlinien sind für die Active Surveillance Patienten mit einem Gleason-Score < 7, einem klinischen Tumorstadium cT1 und cT2a sowie einem PSA-Wert < 10 ng/dl geeignet (EAU-Leitlinie)³⁰.

2.6.3. Radikale Prostatektomie (RP)

Bei der radikalen Prostatektomie werden die Prostata, die Samenblase, sowie häufig die pelvinen Lymphknoten entfernt. Ziel der Operation ist stets die kurative Entfernung des Karzinoms bei negativem Schnittrand, einem sogenannten R0-Befund.

Typische Komplikationen sind Blutungen bei 1 – 11,5% der Patienten, Inkontinenz (bei 7,7% nach einem Jahr persistierend)³¹ und Impotenz (25 – 100%). Es besteht eine Lernkurve und es konnte gezeigt werden, dass Erfahrung und Anzahl der Operationen die Komplikationen signifikant vermindert^{32, 33}. Die Impotenzraten können durch eine nervschonende OP-Technik verbessert werden. Bei dem Nervesparing werden die beidseits lateral an der Prostata verlaufenden Gefäß-Nervenbündel geschont. Nicht empfohlen ist das Nervesparing bei Tumorstadien ab pT2c, ab einem Gleason > 7 oder bei mehr als einer ipsilateralen Stanze > 6 sowie bei apexnahen Karzinomen³⁴, da bei diesen Konstellationen das Risiko eines organ-überschreitenden Tumors höher ist und damit konsekutiv das Risiko eines R1-Befundes.

Prinzipiell stehen verschiedene operative Methoden zur Verfügung. Es existiert eine Zugangsmöglichkeit für die offene Operation von retropubisch oder von perineal. Daneben stehen laparoskopische und roboter-assistierte OP-Verfahren (RARP) zur Verfügung. Die Frage nach dem optimalen OP-Verfahren ist bisher nicht geklärt. Die verschiedenen OP-Verfahren bieten unterschiedliche Vor- und Nachteile, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird. Große, prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich der operativen Verfahren fehlen. Bisher scheint die Laparoskopie bzw. die RARP vor allem im Hinblick auf den Blutverlust überlegen zu sein ³⁵. Kein eindeutiger Vorteil konnte bisher bezüglich der onkologischen Ergebnisse (R1-Raten, PSA-Rezidiv freies Überleben, Gesamtüberleben) gezeigt werden.

Retropubischer Operationsweg:

Der retropubische Zugangsweg ist der älteste Zugangsweg zur Prostatektomie. Er gilt auch als einfachster Zugangsweg. Dies liegt vermutlich an der Erfahrung der Operateure mit dieser Methode. Es gibt wenige Rektumverletzungen. Außerdem ist ein guter Zugriff zu den pelvinen Lymphknoten möglich. Ebenfalls möglich ist eine nerverhaltende Operation.

Perinealer Operationsweg:

Der perineale Zugangsweg hat den Vorteil, dass es zu geringeren Blutverlusten kommt. Es gibt jedoch keinen Zugang zu den pelvinen Lymphknoten. Auch die Anzahl der Rektumverletzungen ist größer. Das Nervsparing ist erschwert und häufig gar nicht möglich.

Laparoskopie:

Technisch gilt die Laparoskopie als schwierigste Operationsform. Vorteile sind der geringe Blutverlust, sowie geringe Komplikationsraten und Schmerzen. Zusätzlich sind die Krankenhausliegezeiten geringer als bei offener OP. Häufiger kommt es zu Darm- oder Gefäßverletzungen. Nervsparing ist möglich, es kommt jedoch teilweise zu thermischen Schäden des Gefäßnervenbündels bei der Blutstillung. Nachblutungen sind schlechter zu kontrollieren.

Roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP):

Das Da Vinci© - System von Intuitive Surgical Inc. (Sunnyvale/USA) bietet gegenüber der konventionellen Laparoskopie die Vorteile einer 10-fachen Vergrößerung und eine 3D-Ansicht.

Als Nachteil der RARP wird häufig die rein visuelle Orientierung des Chirurgen gesehen. Die taktile Orientierung gilt als nicht sehr feinfühlig. Der operative Zugang erfolgt von transperitoneal oder extraperitoneal. Die Kosten der RARP sind höher als bei konservativer Laparoskopie. Die Anschaffungskosten eines Da Vinci's © liegen bei 1,4 Mio. Dollar. Der jährliche Support kostet ca. 400.000 Dollar. Hinzu kommen Material- und OP-Kosten. Die Mehrweginstrumente müssen alle 10 Operationen ausgetauscht werden. Eine US-Studie erbrachte Mehrkosten für die RARP von 1.200 Dollar pro Patient ³⁶. Im Gegensatz dazu bietet die RARP den Vorteil eines verkürzten Krankenhausaufenthaltes. Kim et al rechneten die Mehrkosten gegen den Krankenhausaufenthalt bei einer Kohorte von fast 30.000 Patienten. Die offene Prostatektomie kostete im Schnitt 9.390 \$ pro Patient, dagegen standen 11.932 \$ bei RARP ³⁷. Hier muss man allerdings klar sagen, dass amerikanische Verhältnisse kaum oder nur schwer auf Deutschland zu übertragen sind.

2.7. Positive Schnittränder und ihre Bedeutung für die Prognose

Der Schnittrand gilt als positiv, wenn am Rand des Präparates maligne Zellen vorhanden sind. Sieht man das bereits makroskopisch, gilt der Patient als R2, bei mikroskopischer Detektion als R1.

Positive Schnittränder haben einen signifikanten Einfluss auf Rezidive des Patienten. So fanden Stephenson et al heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Rezidiv bei R1 2,3-fach höher ist, als bei R0-Resektionen ³⁸. Pfitzenmaier et al verglichen ebenfalls Rezidivraten von R0- und R1-Patienten. PSA-Rezidive stiegen von 20,5% in der R0-Gruppe auf 64,3% in der R1-Gruppe. Lokalrezidive stiegen von 2,7% auf 18,6%. Auch Fernmetastasen wurden vermehrt in der R1-Gruppe beobachtet (1,5 vs. 15,7%). Somit haben positive Schnittränder einen Einfluss auf die Prognose von Patienten, wobei Anzahl und Lage des Resektionsrandes nicht von Relevanz waren ³⁹. Man muss die Ergebnisse jedoch relativieren, da Shikanov et al herausfanden, dass positive Schnittränder < 1mm keinen Einfluss auf Rezidivzahlen haben ⁴⁰.

2.8. Zielsetzung dieser Arbeit

Aufgrund der prognostischen Bedeutung positiver Schnittränder, ist es das Ziel dieser Arbeit, zunächst das Auftreten positiver Schnittränder im Rahmen der roboterassistierten radikalen Prostatektomie zu charakterisieren. Dazu zählen die Häufigkeit und Lokalisation bezogen auf die unterschiedlichen Tumorstadien. Die R+-Raten sollten dabei auch im Verlauf betrachtet werden, um die Lernkurve darstellen zu können.

Darüber hinaus sollen unabhängige Prognosefaktoren für das Auftreten positiver Schnittränder bei Patienten identifiziert werden. Neben prä-operativen Parametern wie dem Tumorstadium, der Anzahl positiver Stanzbiopsien, dem PSA-Wert, der Größe der Prostata und weiterer Parameter werden auch operative Faktoren wie die Nervesparing und die Erfahrung des Operateurs untersucht.

3. Material und Methodik

3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung

Roboterassistierte radikale Prostatektomien (RARP) finden an der Universität des Saarlandes seit dem 18.03.2006 statt.

Die Daten aller Patienten, die eine RARP erhalten haben, wurden ab März 2006 bis Ende 2007 retrospektiv erhoben. Im Jahr 2008 wurde eine Datenbank implementiert, so dass ab diesem Zeitpunkt eine prospektive Erhebung der Daten möglich war. Im Verlauf wurde die Datenbank bezüglich der Datenqualität und der erhobenen Parameter mehrfach überarbeitet und optimiert. Aktuell werden pro Patient 84 Parameter in der Datenbank erfasst. Diese beinhalten präoperative, operative und postoperative Daten.

3.1.1. Vorstellung und Definition der herangezogenen Daten

Die Datenbank enthält 84 Parameter. Die für diese Arbeit herangezogenen Parameter werden hier vorgestellt. Weitere Parameter werden im Verlauf der Arbeit erwähnt. Kursiv geschriebene Parameter setzen sich aus mehreren Daten zusammen.

Tumorstadium (pT): Das Tumorstadium wird anhand der TNM-Klassifikation auf dem Boden des pathologischen Berichts erfasst.

Prostatavolumen: Das Prostatavolumen in ml wird aus dem Pathologiebericht bzw. Stanzbiopsiebericht entnommen.

Stanzanzahl: Die Stanzanzahl wird aus dem Stanzbiopsiebericht, bzw. aus dem histologischen Befund der Stanzbiopsie entnommen.

Stanzdichte: Die Stanzdichte errechnet sich aus dem Quotient der Parameter Stanzanzahl und Prostatavolumen. Grundlage hierfür ist die Arbeit von Schwartz et al, welche einen Stanz-/Volumen-Quotient in Verbindung mit der Erkennung des PCA's setzt. Eine sinnvolle Unterteilung der Kohorte liegt bei 0,6 da dieser Quotient laut Schwartz et al das optimale Verhältnis zur Erkennung des PCA's darstellt²³.

Biopsiequalität: Die Biopsiequalität wird durch die Parameter Stanzanzahl und Seitangabe der Stanze definiert. In der vorliegenden Arbeit wurde die Qualität der Stanze als „gut“ eingestuft, wenn mindestens 8 Stanzzyylinder entnommen wurden und eine Seitangabe der positiven Stenzen vorliegt.

Präoperativer Gleason: Der präoperative Gleason wird aus dem präoperativen Stanzbericht übernommen.

PSA präop: Der PSA-Wert wird präoperativ in ng/ml angegeben.

High-risk: In den Guidelines on Prostate Cancer der European Association of Urology (EAU) wurden die Patienten in low risk, intermediate risk, high risk und very high risk eingeteilt. Als high-risk wurde ein Patient eingestuft bei einem Gleason von 8 bis 10 in Kombination mit einem PSA > 20 ng/ml²⁵.

R-Status: Der R-Status ist der Parameter des onkologischen Outcomes und wurde in der Einleitung bereits beschrieben. Er wird aus dem Pathologiebericht entnommen. Innerhalb des Kollektivs weist ein Patient im Pathologiebericht den Status R2 auf. Er wird mit den R1 - Patienten als Kohorte „R+“ zusammengefasst.

Nervesparing: Nervesparing beschreibt die nervschonende Operationsmethode. Sie wurde aus dem Operationsbericht nach Angaben des Operateurs entnommen. Eine standardisierte und validierte Einteilung des Nervesparings existiert nicht und wurde daher in der Arbeit auch nicht verwendet.

Lernkurve: Die Lernkurve bezieht sich hier auf den positiven Schrittrand und wird in 400er-Patienten – Schritten angegeben. Differenziert wird auch zwischen den etablierten Operateuren, hier Operateur 1 und 2, sowie den Operateuren mit geringerer Erfahrung.

3.2. Statistische Auswertung der Daten

Die Daten wurden mit SPSS Statistics ausgewertet. SPSS Statistics ist ein Statistikprogramm der Firma SPSS, welches grundlegendes Datenmanagement sowie statistische und grafische Datenanalysen ermöglicht. Die Daten wurden aus der Excel-Datenbank übernommen. Im Nachhinein wurden die Grafiken der Statistiken wieder mit Excel erstellt.

Die statistische Verteilung von Häufigkeiten wurde in Kontingenztafeln unter Verwendung des Chi-Quadrat und des Fisher Exact Tests untersucht. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% definiert ($p < 0.05$).

Für die Identifikation statistisch unabhängiger Prognosefaktoren für das Auftreten eines R+- Befundes erfolgte zunächst eine univariable, binäre logistische Regression. Signifikante Parameter wurden dann auch in der multivariaten binären logistischen Regression untersucht, um statistisch unabhängige Variablen zu identifizieren.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

	Alter	Gewicht	Größe	BMI	Anzahl Stanze	Stanzdichte (Stanzen/Vol)	PSA präop
Median	64	83	176	26,6	10	0,1778	6,27
Range	39-80	53-175	max 200	min 18	2-71	0,02-1,48	0-139,1

Tabelle 3: Überblick über Mediane und Range des Patientenkollektivs

Eingeschlossen in das aktuelle Patientenkollektiv wurden 1.657 Patienten, die vom 18.03.2006 bis einschließlich 31.01.2012 via RARP prostatektomiert wurden.

Die Diagnose des PCA's wurde häufig extern bei einem niedergelassenen Urologen durch die Stanzbiopsie gestellt. In wenigen Fällen fand die Stanzbiopsie in der Universität des Saarlandes statt. In Homburg wurde die Biopsie via transrektalem Ultraschall (TRUS) gesteuert.

Aufgeklärt wurden die Patienten sowohl über die Möglichkeiten, als auch über die Risiken der Radiatio, der Brachytherapie, und der RARP. Alle Patienten befanden sich in den Stadien pT1 bis pT3. Bei keinem waren Fernmetastasen bekannt. Somit ergibt sich die kurative Intention der Therapie.

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte anhand des TNM-Systems. Zunächst wurde die Verteilung der T-Stadien im untersuchten Patientenkollektiv ausgewertet.

Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der Tumorstadien im untersuchten Patientenkollektiv.

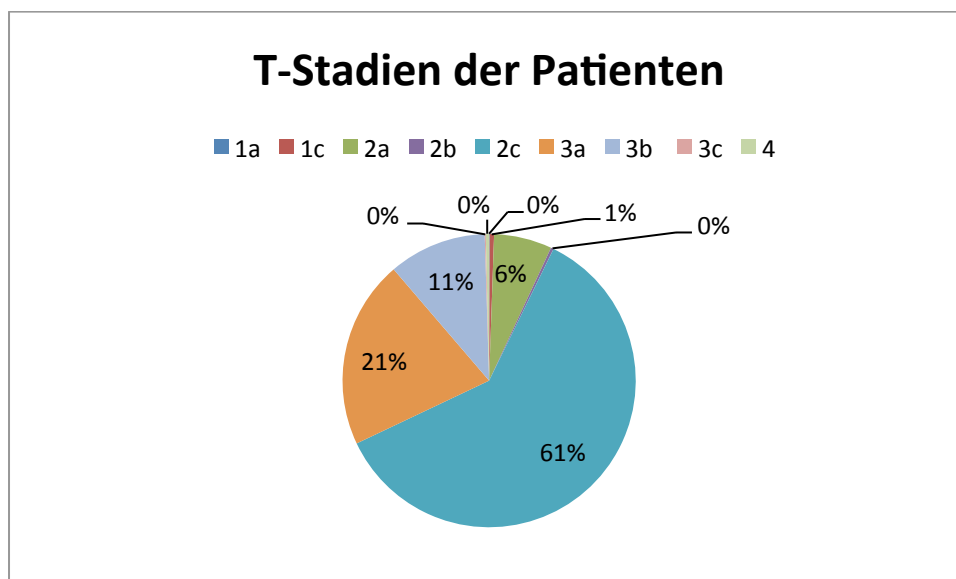


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der T-Stadien

Die überwiegende Mehrheit der Patienten war im Stadium pT2c.

Für weitere Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit wurden die T-Stadien \leq pT2 als lokal begrenzte Tumore zusammengefasst und mit der Gruppe der lokal fortgeschrittenen Tumore ($>$ pT2) verglichen. Die folgende Grafik zeigt die prozentuale Verteilung des präoperativen Gleason-Scores im Kollektiv. Bei 27 Patienten fehlte die Angabe des Gleason-Scores.

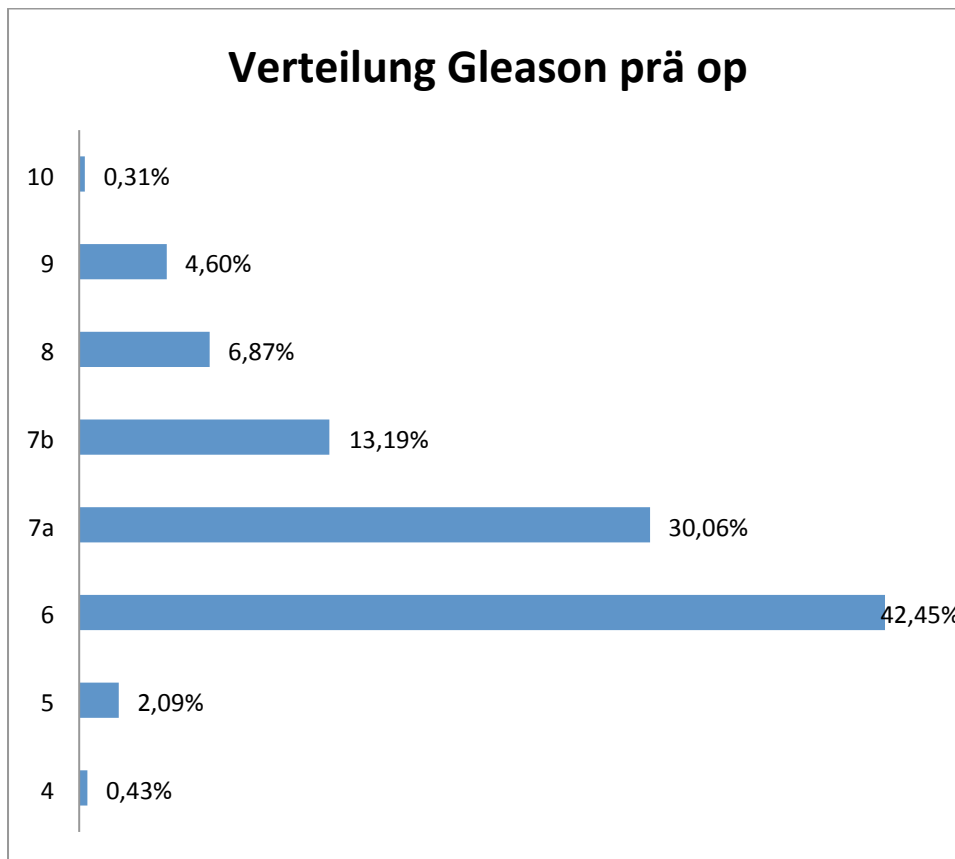


Abbildung 7 : Prozentuale Verteilung des präoperativen Gleason

In dem untersuchten Patientenkollektiv sind die Patienten mit positiven Schnitträndern (R1, R2) als R+ zusammengefasst. Folgende Grafik zeigt die Gesamtverteilung positiver Schnittränder.

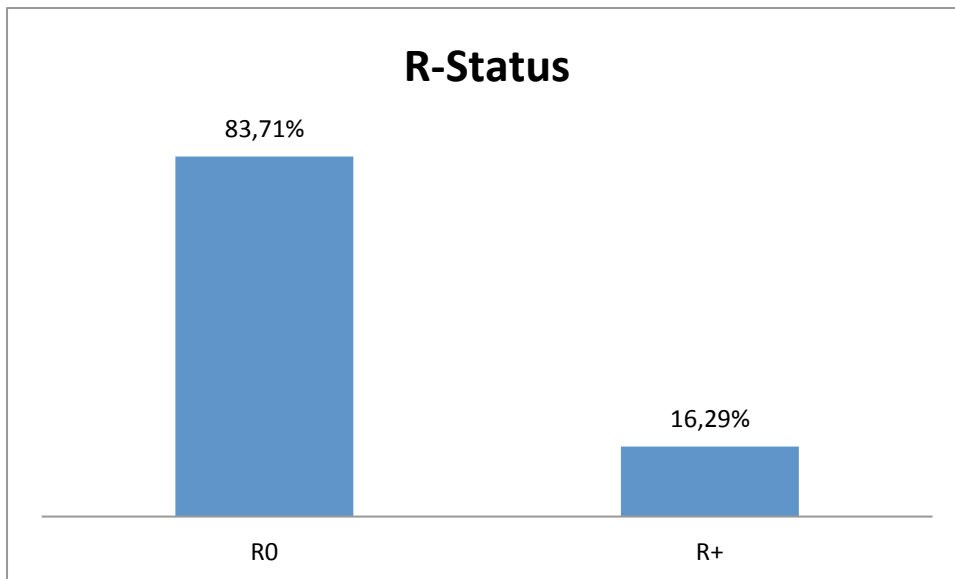


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des R-Status

4.2. R-Status in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Wie bereits erwähnt, wurden für weitere Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit die T-Stadien $\leq pT2$ als lokal begrenzte Tumore zusammengefasst und mit der Gruppe der lokal fortgeschrittenen Tumore ($>pT2$) verglichen.

Folgende Grafik zeigt die prozentuale Verteilung der positiven Schnittränder in Abhängigkeit vom Tumorstadium ($\leq pT2$ vs. $>pT2$).

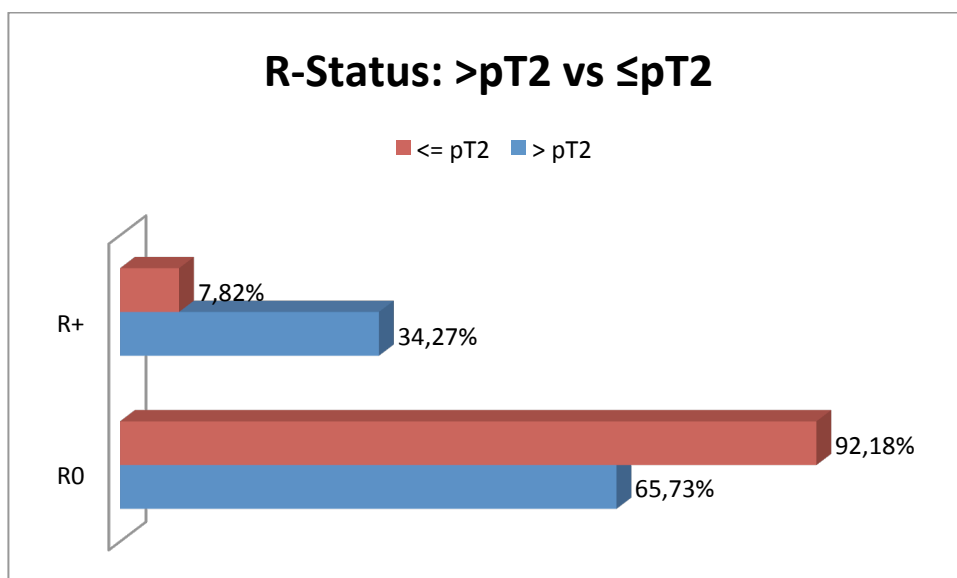


Abbildung 9: R-Status in Bezug auf das Tumorstadium

Es zeigt sich eine 4,37fache Steigerung der Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandes, wenn der Tumor die Organkapsel überschreitet. Absolut waren in der >pT2-Gruppe 531 Patienten und in der ≤pT2-Gruppe 1.126 Patienten.

	Wert	Asymptomatische Signif.
Chi – Quadrat	185,708	0,000
Likelihood - Quotient	173,660	0,000

Tabelle 4: Signifikanzanalyse R-Status nach Tumorstadien

Der Test zeigt eine eindeutige Signifikanz. Somit besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Auftreten eines positiven Schnittrandes.

4.3. Prostatavolumen

Beim Prostatavolumen wurde zunächst eine Unterteilung in Zehnerschritten in ml vorgenommen. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung des R+ – Status in Bezug auf das Prostatavolumen.

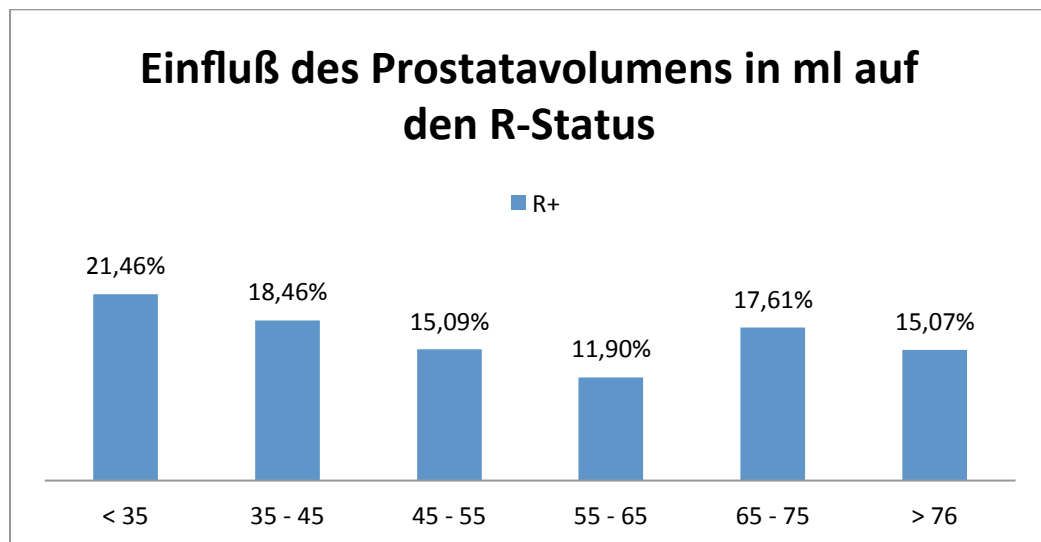


Abbildung 10: Verteilung des R+ – Status in Bezug auf die Größe der Prostata in ml

Es zeigte sich eine Tendenz höherer R+-Raten bei kleiner Prostata.

	Werte	Asymptomatische Signif.
Chi-Quadrat	13,189	0,213
Likelihood-Quotient	12,703	0,241

Tabelle 5: Signifikanzanalyse Prostataavolumen

Die Daten zeigen jedoch im Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz.

Im nächsten Schritt wurden aus der Kohorte zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe mit einem Prostataavolumen über 35 ml und eine Gruppe mit einem Volumen von unter 35 ml.

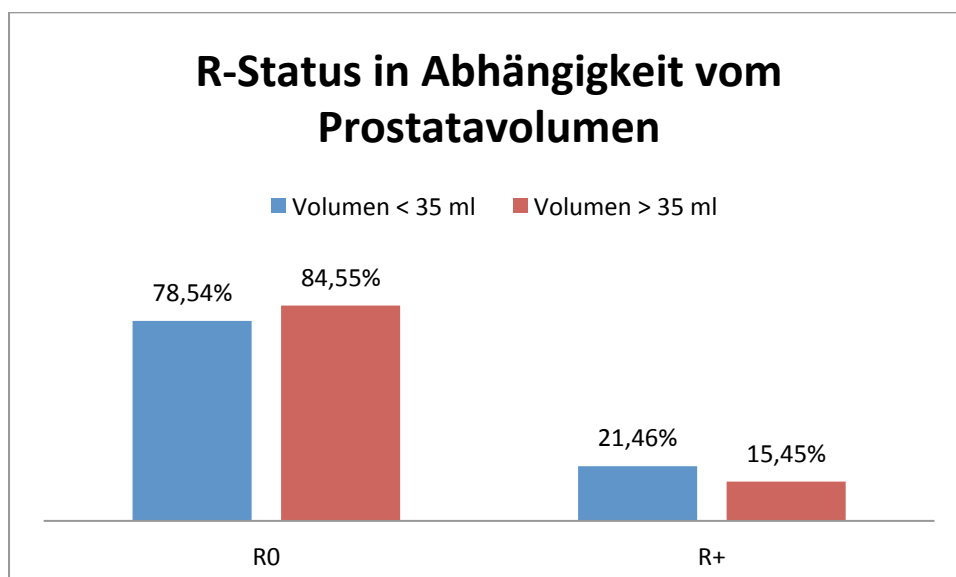


Abbildung 11: Aufteilung der Volumenkohorte in 2 Gruppen (< 35 ml/> 35 ml)

Auch hier zeigte sich eine Tendenz zu höheren R+-Raten bei kleiner Prostata.

	Wert	Asymptomatische Signif.
Chi-Quadrat	5,204	0,074
Likelihood-Quotient	5,017	0,081

Tabelle 6: Signifikanzanalyse Prostataavolumen nach Kohortenteilung bei 35 ml

Die Auswertung des Chi-Quadrat-Testes ergab jedoch keine statistische Signifikanz.

Im nächsten Schritt wurde die Kohorte zusätzlich nach Tumorstadium eingeteilt. Gruppe 1 mit einem lokal fortgeschrittenem Tumor (>pT2) und Gruppe 2

mit einem organbegrenzten Tumor ($\leq pT2$). 172 Patienten gehören zur Gruppe 1, 1.215 in Gruppe 2. Folgende Grafik zeigt die Verteilung der Patienten in Zehnerschritten (ml des Prostatavolumens).

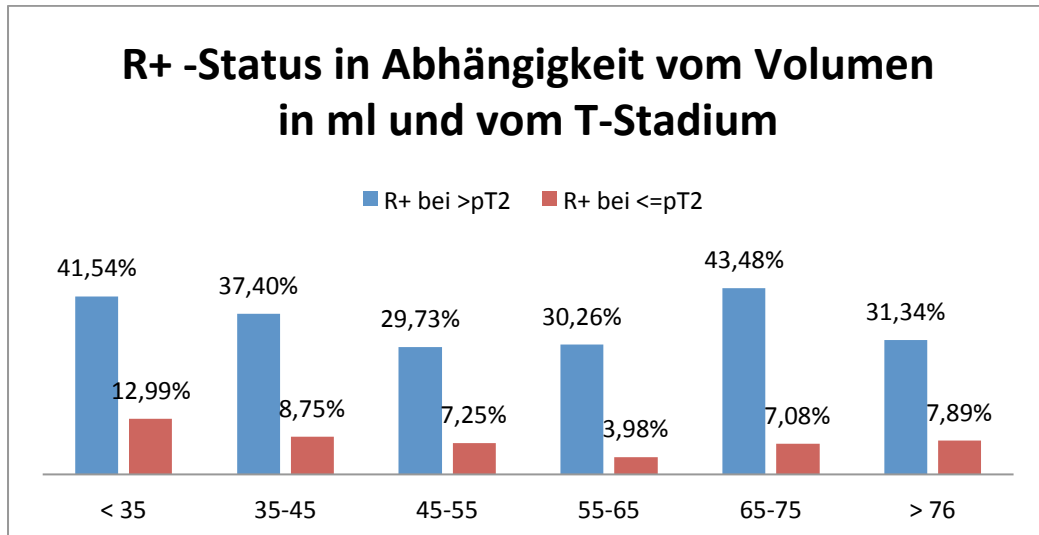


Abbildung 12: Verteilung des positiven Schnittrandes nach Tumorstadium und Prostatavolumen in ml

Es zeigte sich die Tendenz zu positiven Schnitträndern bei kleiner Prostata. Auch hier wurde die Nullhypothese im Chi-Quadrat angenommen und die statistische Signifikanz damit nicht bestätigt.

Nun wurde die Volumenkohorte wieder in zwei Gruppen eingeteilt. Eine > 35 ml, sowie eine < 35 ml.

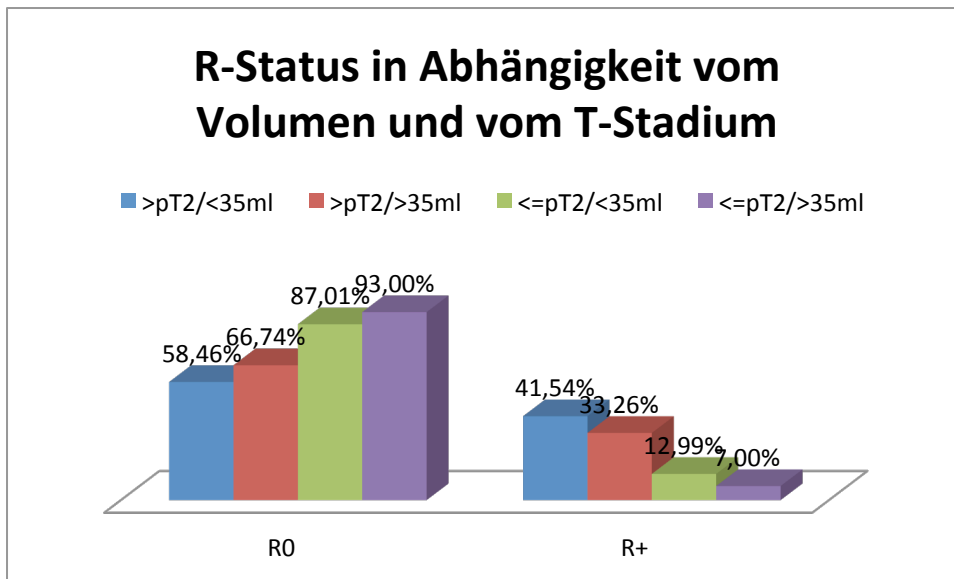


Abbildung 13: Verteilung der Kohorte Prostatavolumen in > bzw. < 35 ml und nach Tumorstadium

Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg der positiven Schnittränder von 7,00% auf 12,99% wenn der Tumor die Organkapsel nicht überschreitet. Bei Tumoren >pT2 ist kein signifikanter Effekt zu erkennen.

	Wert	Asymptom. Signif.
>pT2		
Chi-Quadrat	1,941	0,379
Likelihood-Quotient	2,014	0,365
≤pT2		
Chi-Quadrat	6,623	0,01
Likelihood-Quotient	5,778	0,016

Tabelle 7: Signifikanzanalyse Prostatavolumen nach Kohortenteilung nach Tumorstadien

4.4. PSA-Wert

Beim PSA-Wert wurden drei Gruppen gebildet. Gruppe 1 hatte einen PSA von 0-4 ng/ml (351 Patienten), Gruppe 2 einen PSA von 4-10 ng/ml (918 Patienten) und schließlich Gruppe 3 mit einem PSA von > 10 ng/ml (369 Pat.). Bei 19 Patienten fehlt diese Angabe.

Folgende Grafik zeigt die prozentuale Verteilung der R+-Raten auf die 3 Gruppen.

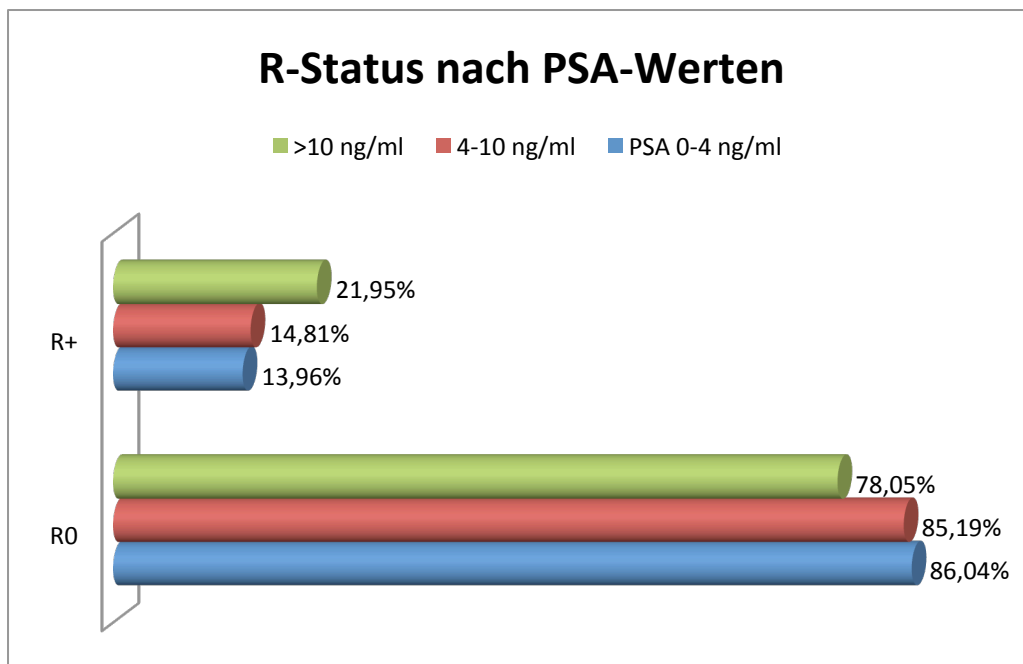


Abbildung 14: R-Status nach PSA-Werten

Die Erhöhung der positiven Schnittränder bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml war signifikant.

	Wert	Asympt. Signif.
Chi-Quadrat	14,343	0,006
Likelihood-Quotient	13,327	0,01

Tabelle 8: Signifikanzanalyse PSA-Wert

Die Nullhypothese ist abgelehnt. Bei dem vorliegenden $p=0,006$ besteht somit ein statistischer Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und dem Auftreten eines positiven Schnittrandes. Das Risiko eines positiven Schnittrandes ist mit einer Odds-Ratio von 1,48 bei einem PSA-Wert >10 ng/ml gegenüber einem PSA-Wert von 4-10 ng/ml und einer Odds-Ratio von 1,57 gegenüber einem PSA-Wert < 4 ng/ml erhöht. Zur genaueren Analyse wurde die Kohorte nun auch nach Tumorstadium aufgeteilt. Auch hier wurden die organbegrenzten Tumore ($\leq pT2$) mit den lokal fortgeschrittenen Tumoren ($> pT2$) verglichen. Folgende zwei Grafiken vergleichen die R+-Raten.

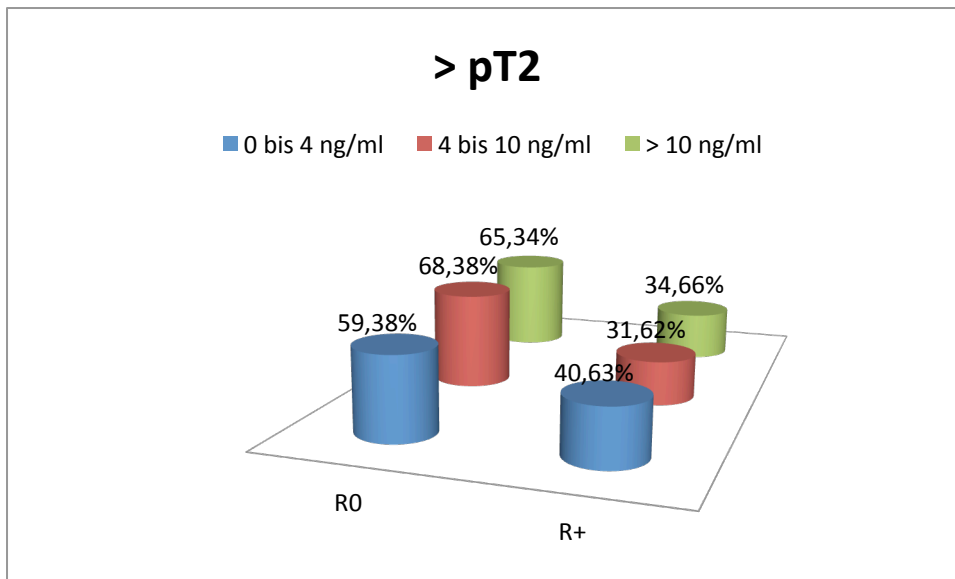


Abbildung 15: Onkologisches Outcome nach PSA und Tumorstadium >pT2

Aus der Analyse geht kein signifikanter Einfluss des PSA-Wertes auf das Risiko eines positiven Schnittrandes hervor.

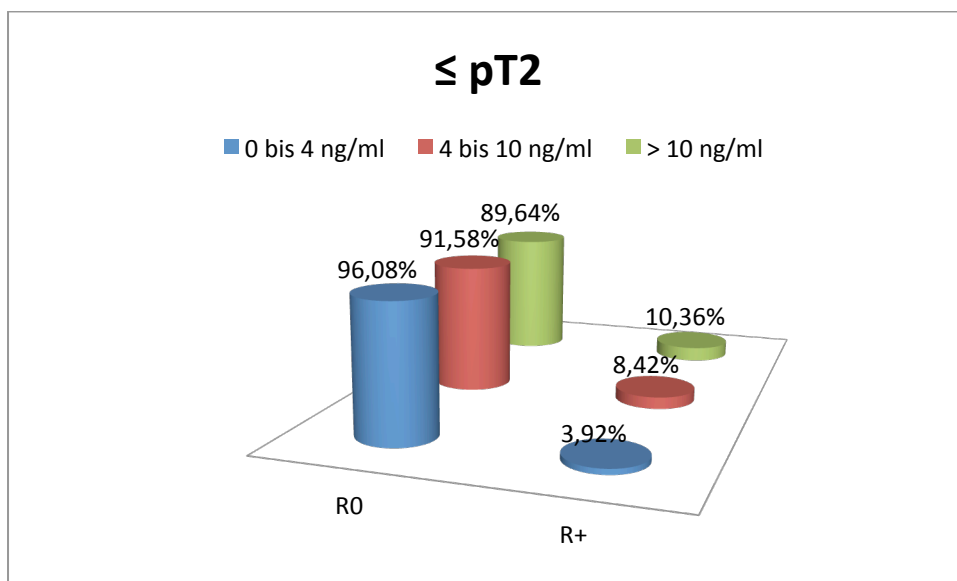


Abbildung 16: R+-Raten nach Tumorstadium und PSA

Bei den organbegrenzten Tumoren ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und dem Auftreten eines positiven Schnittrandes erkennbar. Dabei ist das Risiko eines R+-Befundes mit einer Odds-Ratio von 1,23 bei einem PSA-Wert >10ng/ml gegenüber einem PSA-Wert von 4-10ng/ml und gegenüber einem PSA-Wert <4ng/ml mit einer Odds-Ratio von 2,64 erhöht.

Folglich ist der PSA-Wert nur ein Risikomarker bei Tumoren innerhalb der Organkapsel. Hier folgt die Signifikanztestung.

\leq pT2	Werte	Asymptom. Signif.
Chi-Quadrat	7,509	0,023
Likelihood-Quotient	8,388	0,015

Tabelle 9: Signifikanzanalyse PSA-Wert bei Tumoren \leq pT2

4.5. Präoperativer Gleason

Untersucht wurden Patienten mit einem Gleason < 8 (1.221 Patienten) im Vergleich zu Patienten mit einem Gleason von 8 bis 10 (192).

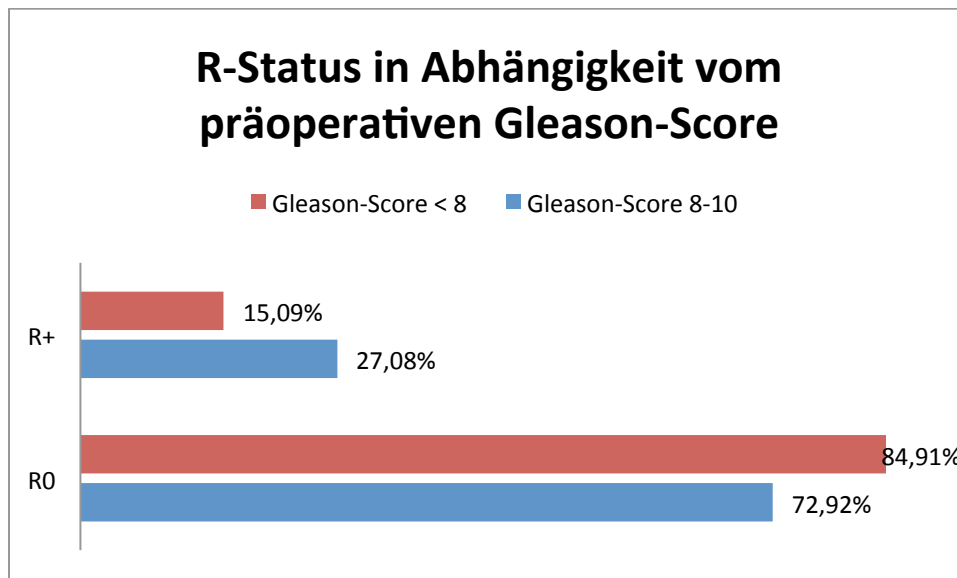


Abbildung 17: Onkologisches Outcome nach Gleason-Score

Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der R+-Raten bei Patienten mit einem Gleason von 8 bis 10.

	Wert	Asymptom. Signif.
Chi-Quadrat	18,041	0,000
Likelihood-Quotient	16,144	0,000

Tabelle 10: Signifikanzanalyse Gleason-Score

4.6. High-risk – Patienten

Als high-risk – Patienten wurden Patienten definiert, die sowohl einen PSA – Wert von > 20 ng/dl haben, als auch einen Gleason – Score von 8 – 10. Diese Kriterien treffen auf 135 Patienten der Kohorte zu. Folgende Grafik zeigt die Verteilung der R+-Raten im Vergleich zur non-high-risk – Gruppe.

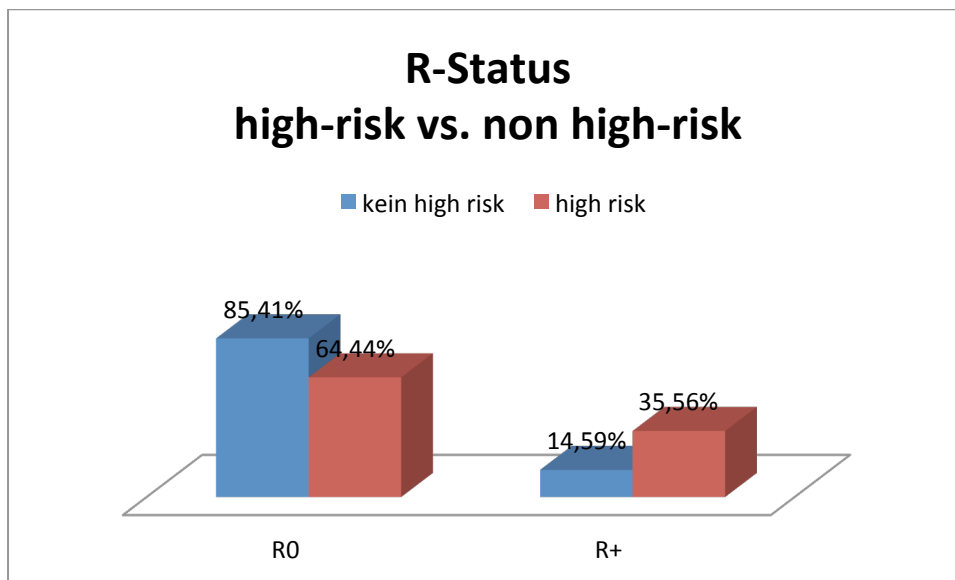


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung positiver Schnittränder high-risk versus non-high-risk

Die Erhöhung der R+-Raten bei high-risk – Patienten ist signifikant.

	Wert	Asymptom. Signif.
Chi-Quadrat	40,401	0,000
Likelihood-Quotient	33,151	0,000

Tabelle 11: Signifikanzanalyse high-risk-Patienten

In der folgenden Statistik wurden die R+-Raten in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Risikogruppe (high vs. non-high-risk) ausgewertet. Folgende Grafik zeigt die prozentuale Verteilung der positiven Schnittränder.

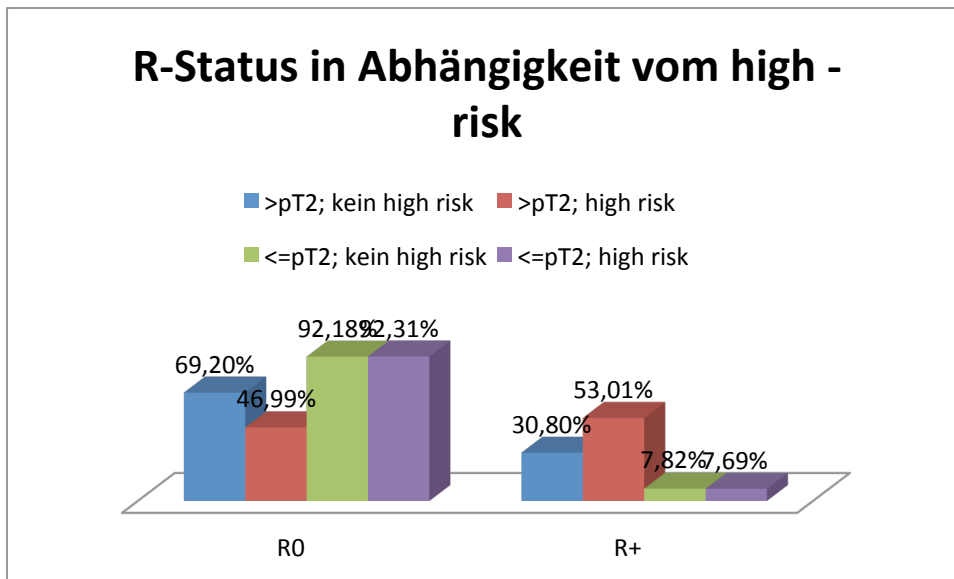


Abbildung 19: Onkologisches Outcome bei high-risk – Patienten nach Tumorstadien

Eine statistisch signifikante Änderung der R+-Raten zeigt sich nur bei einem T-Stadium > pT2. Bei organbegrenzten Tumoren müssen also andere Gründe das Auftreten von positiven Schnitträndern bedingen.

Hier die Signifikanztestung der > pT2-Gruppe.

> pT2	Wert	Asympt. Signif.
Chi-Quadrat	15,777	0,000
Likelihood-Quotient	15,195	0,001

Tabelle 12: Signifikanzanalyse high-risk-Patienten bei Tumoren > pT2

4.7. Nervesparing

Von der Kohorte wurden 890 Patienten nervesparend operiert. Demgegenüber stehen 767 nicht-nervesparende Operationen. Folgende Grafik zeigt die Verteilung der R0- beziehungsweise der R+-Raten.

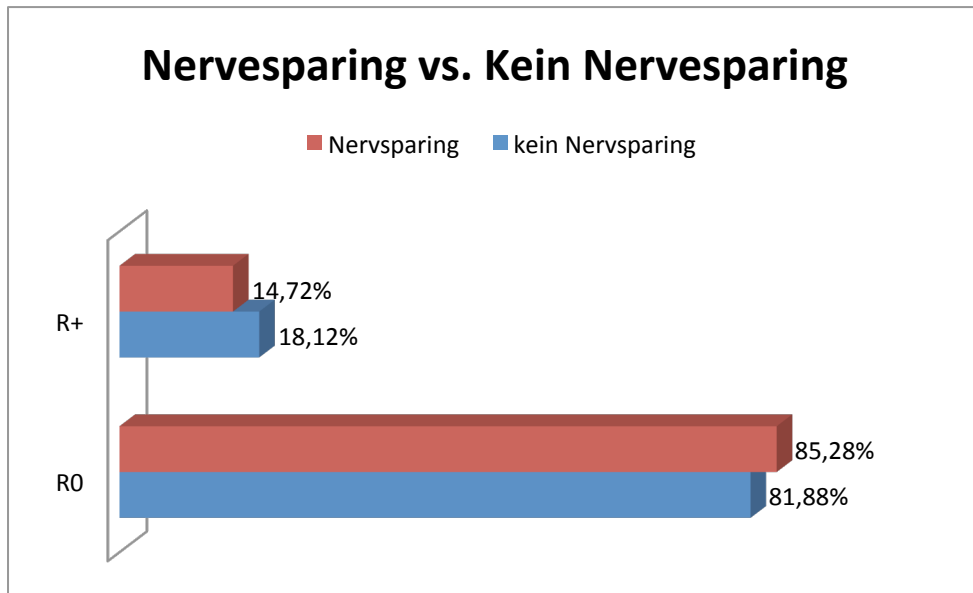


Abbildung 20: Onkologisches Outcome nach Nervesparing

Es findet sich kein signifikanter Unterschied der R+-Raten beider Gruppen im gesamten Patientenkollektiv. Im Weiteren wurden daher die R+-Raten in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Nervesparing untersucht.

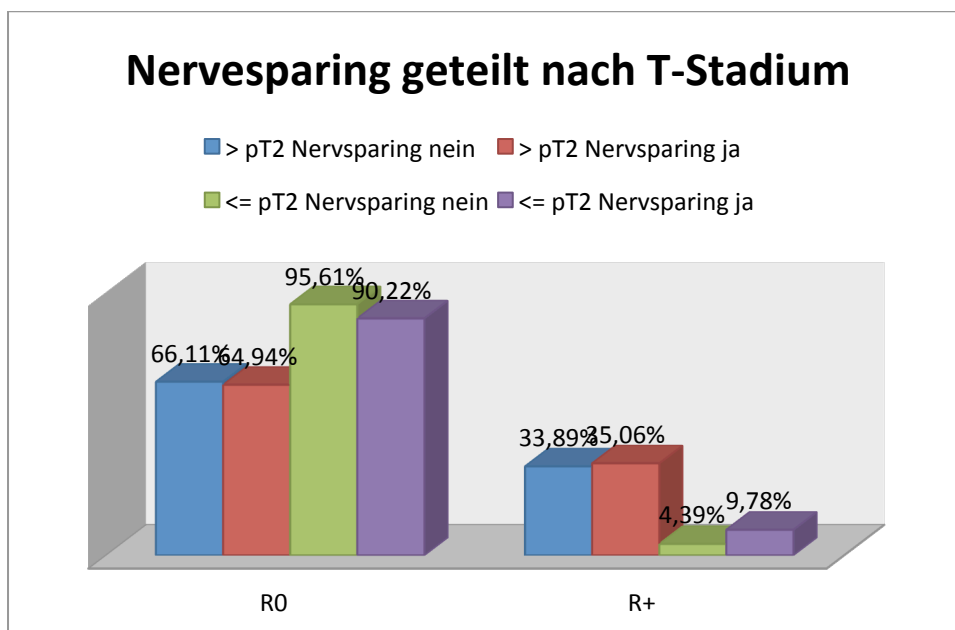


Abbildung 21: Outcome nach Nervesparing und T-Stadium

Lediglich bei Tumoren \leq pT2 ist eine signifikante 2,2-fache Erhöhung des R+-Risikos unter Nervesparing festzustellen. Bei höheren Tumorstadien zeigt sich kein Einfluss des Nervesparings auf die R+-Rate.

\leq pT2	Wert	Asympt.Signif.
Chi-Quadrat	10,499	0,001
Likelihood-Quotient	11,402	0,001

Tabelle 13: Signifikanzanalyse Nervesparing bei Tumoren \leq pT2

4.8. Biopsiequalität

Wie in den Methoden beschrieben, wurde zur Beurteilung der Biopsiequalität die Anzahl der durchgeführten Stenzen und das Vorhandensein einer Seitenangabe des Tumors herangezogen. In dem untersuchten Patientenkollektiv sind 996 Patienten, bei denen beide Kriterien zutreffen und somit eine „gute Biopsiequalität“ vorliegt. 423 Patienten fallen in die Kategorie „schlechte Biopsiequalität“. Es findet sich kein signifikanter Unterschied bei der R+-Rate. 16,06% sind R+ in der Gruppe „gute Biopsiequalität“. Demgegenüber stehen 19,62% R+ in der Gruppe „schlechte Biopsiequalität“. Des Weiteren wurde die R+ - Rate in Abhängigkeit von der Biopsiequalität und dem Tumorstadium analysiert. Bei kapselüberschreitenden Tumoren ($>$ pT2) wurde kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die R+-Rate festgestellt. Die R-Rate bei guter Biopsiequalität liegt bei 35,78%. Demgegenüber steht eine R+-Rate von 34,72% bei schlechter Biopsiequalität.

Bei Tumoren \leq pT2 zeigt sich ein Unterschied in der Häufigkeit der R+-Raten in Abhängigkeit von der Biopsiequalität. Abbildung 22 stellt eine grafische Ausarbeitung der Statistik dar.

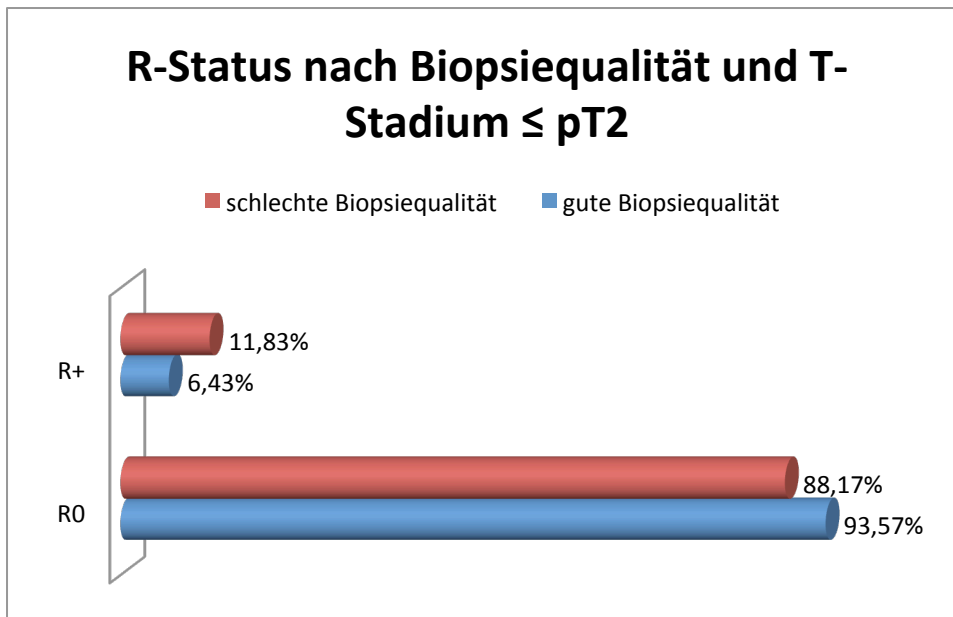


Abbildung 22: Onkologisches Outcome nach Biopsiequalität und Tumorstadium \leq pT2

Hier zeigt sich eine signifikante Erhöhung der R+-Raten (11,8 vs. 6,4%) bei schlechter Biopsiequalität.

\leq pT2	Wert	Asympt. Signif
Chi-Quadrat	7,787	0,005
Likelihood-Quotient	7,295	0,007

Tabelle 14: Signifikanzanalyse Biopsiequalität bei Tumoren \leq pT2

4.9. Stanzdichte

Nach dem Vorbild von Schwartz et al wurde die Kohorte nach Stanz-/Volumen-Quotienten von $< 0,6$ und $\geq 0,6$ eingeteilt²³. Hier lag ihre Grenze zur optimalen Detektion des PCA's. Die Patienten hatten einen Median von 0,177. In der Gruppe $\geq 0,6$ sind nur 19 Patienten. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Stanz-/Volumen-Quotienten auf die R+-Raten gefunden werden.

Nach Einteilung der Kohorte \leq pT2 und $>$ pT2 fanden wir keine statistischen Signifikanzen.

Selbst nach Einteilung der Kohorte nach dem Median von 0,177 gab es keine Signifikanz, weder absolut noch nach Tumorstadien.

4.10. Lernkurve

Als weiterer Einflussfaktor auf die R+Rate wurde die Lernkurve der Operateure untersucht. Dazu wurden Kohorten von je 400 Operationen gebildet. Da im Laufe der Zeit neben den zwei Operateuren, die 2006 die OP-Methode eingeführt haben, weitere Operateure die RARP erlernt haben und hier jeweils eine weitere Lernkurve begonnen hat, wird im Folgenden nur die Lernkurve der ersten 2 Operateure betrachtet.

Hierzu wurden ebenfalls Kohorten mit je 400 Operationen gebildet. Die Operateure 1+2 haben 1410 Patienten operiert mit einer Gesamt-R+-Rate von 14,96%. Dagegen stehen 247 Operationen weiterer Operateure mit einer R+-Rate von 23,89%.

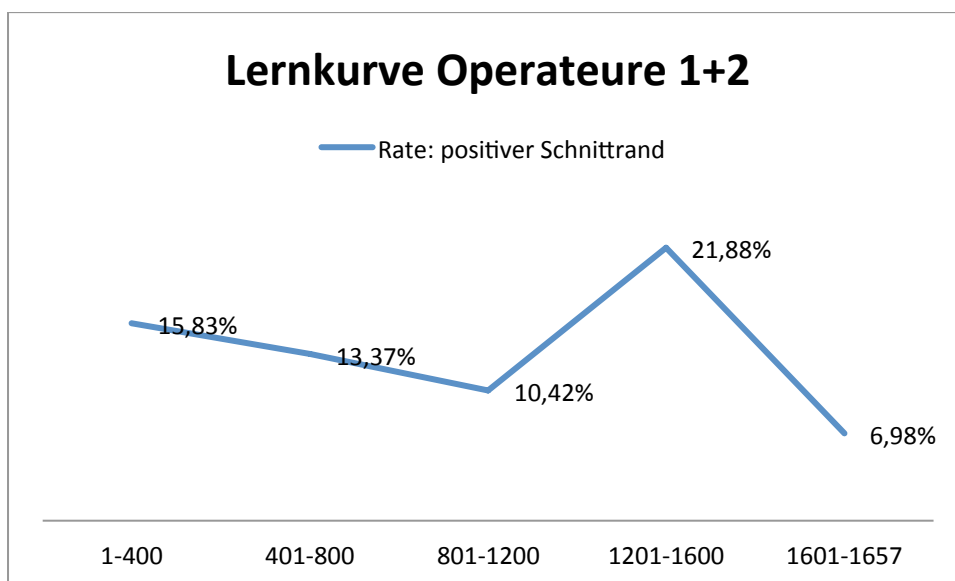


Abbildung 23: Lernkurve des onkologischen Outcomes

Nach einem initialen Abfall der R+-Rate zeigt sich ein deutlicher Anstieg zwischen Operation 1201 bis 1600. Ab diesem Zeitpunkt wurden vermehrt Patienten mit einem Tumorstadium $>pT2$ operiert. Bei den ersten 1200 Operationen waren 35,21% im Tumorstadium $>pT2$, bei den Operationen 1201 bis 1657 waren dies bereits 74,21%. Dies kann eine Ursache des Anstiegs der R+-Raten darstellen.

Folgende Grafik zeigt den nicht vorhandenen Einfluss bei Tumoren $\leq pT2$.

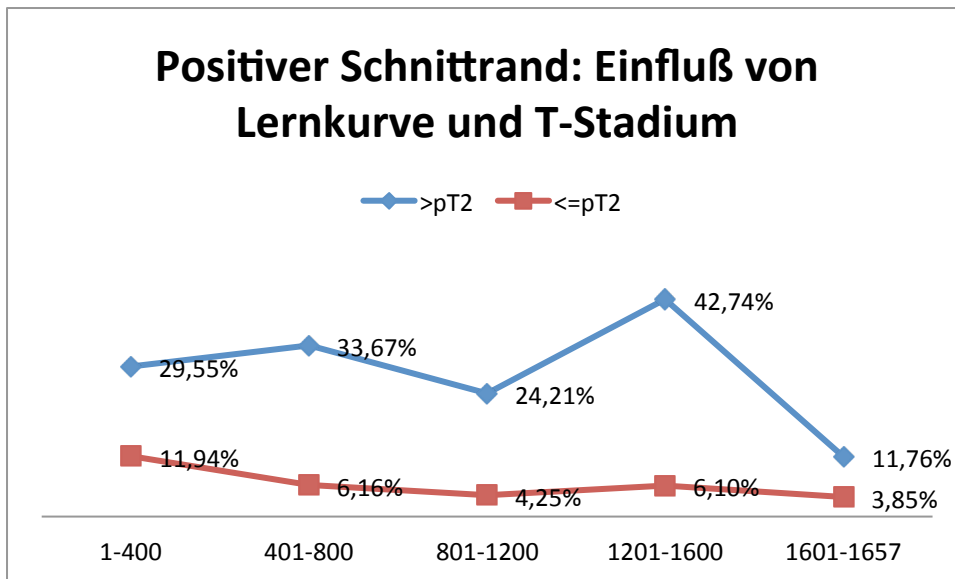


Abbildung 24: Lernkurve in Abhängigkeit vom T-Stadium

Nach Aufteilung der R+-Raten anhand des Tumorstadiums zeigen sich nach einem initialen Abfall insgesamt stabile R+-Raten bei den organbegrenzten Tumoren. Bei den organ-überschreitenden Tumoren findet sich weiterhin ein deutlicher Anstieg der R+-Raten in der Kohorte 1201-1657. Dieser Anstieg lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht erklären.

Um die Lernkurve aller Operateure zu analysieren, wurde im nächsten Schritt die surgeon volume der einzelnen Operateure bestimmt. Diese zeigt die Lernkurve der Operateure bezogen auf die jeweilige Anzahl der Operationen. Bei einer surgeon volume von ≤ 50 sind beispielsweise die jeweils ersten 50 Operationen aller in die Statistik eingehenden Operateure gemeint. Hierbei wurde die R+-Rate bei > 200 Operationen und bei ≤ 200 Operationen verglichen. Hier zeigte sich nun eine statistisch signifikante Reduktion der R+-Raten ab > 200 Operationen ($p = 0,002$).

Bei den ersten 100 Operationen lag die R+-Rate bei 20,8%, bei Operation 101-200 bei 19,2%. Signifikant gesenkt war die R+-Rate bei den Operationen 201-300. Hier lag sie bei 14,3%.

4.11. Multivariable Analysen

Neben den Kontingenztafeln zum Vergleich von Häufigkeiten erfolgt zur Identifikation von Einfluss-Faktoren zunächst eine univariable logistische Regression mit jeweils einem Parameter und dem R⁺-Status als Zielvariable. Die in dieser univariablen Analyse identifizierten Einflussfaktoren wurden dann in einer multivariablen logistischen Regression auf ihre statistische Unabhängigkeit untersucht. Die Ergebnisse beider Analysen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

In der univariablen Analyse wurden der präoperative Gleason-Score von > 8, ein Tumorstadium >pT2, ein Prostata-Volumen unter 35 ml, ein PSA-Wert höher 10 ng/dl, die nervschonende Operation und ein high-risk PCA als Einflussfaktoren identifiziert. In der multivariablen Analyse können dann das Tumorstadium und ein high-risk Status als statistisch unabhängige Prognosefaktoren für einen R⁺-Status identifiziert werden.

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Alter	0.995 (0.977-1.014)	0.612		
PSA	1.028 (1.014-1.043)	<0.0001		
PSA-Gruppe				
PSA 0-4ng/ml (ref)	1			
PSA 4-10ng/ml	1.072 (0.753-1.525)	0.700		
PSA >10ng/ml	1.733 (1.174-2.560)	0.006	n.s.	
Prostatavolumen	0.993 (0.987-1.000)	0.057		
Prostatavolumen ≤ 35g vs. > 35 (ref)	0.672 (0.472-0.956)	0.027	n.s.	
Anzahl der Biopsien	0.976 (0.943-1.011)	0.177		
Anzahl der Biopsien <8 (ref) vs. ≥8	1.259 (0.910-1.741)	0.164		
Biopsiequalität "gut" (ref) vs. "schlecht"	1.276 (0.951-1.711)	0.104		
Gleason <7 (ref) vs. 8-10	2.090 (1.473-2.964)	<0.0001	n.s.	
High-risk vs. non-high-risk (ref)	3.231 (2.209-4.725)	<0.0001	2.682 (1.731-4.157)	<0.0001
Nervesparing ja vs. nein (ref)	0.780 (0.601-1.012)	0.062		
Tumorstadium ≤pT2 (ref) vs. >pT2	6.151 (4.640-8.154)	<0.0001	6.999 (4.993-9.479)	<0.0001
Lernkurve				
0-400 (ref)	1		1	
401-800	0.907 (0.616-1.336)	0.622	0.817 (0.536-1.245)	0.346
801-1200	0.695 (0.462-1.046)	0.081	0.521 (0.333-0.816)	0.004
1201-1600	1.620 (1.136-2.312)	0.008	1.075 (0.721-1.603)	0.724
1601-1657	1.138 (0.546-2.370)	0.730	0.773 (0.350-1.705)	0.523
Surgeon volume ≤200 (ref) vs. >200	0.782 (0.600-1.018)	0.068		

Tabelle 15: Uni- und multivariable Analyse Gesamtkohorte

Anschließend wurden die Tumoren ≤ pT2 analysiert. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 16. Hier zeigte sich das Nervesparing (OR 3,025), die surgeon volume < 200 Fälle (OR 1,881) und der PSA-Wert (OR 3,674) als unabhängiger Risikofaktor.

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Alter	0.961 (0.933-0.990)	0.009	n.s.	
PSA	1.031 (0.995-1.069)	0.093	-	
PSA-Gruppe				
PSA 0-4 ng/ml (ref)	1		1	
PSA 4-10 ng/ml	2.538 (1.237-5.208)	0.011	2.301 (0.956-5.537)	0.063
PSA >10 ng/ml	3.045 (1.344-6.897)	0.008	3.568 (1.343-9.479)	0.011
Prostatavolumen	0.991 (0.979-1.003)	0.139	-	
Prostatavolumen ≤ 35g vs. >35g (ref)	1.997 (1.160-3.438)	0.013	n.s.	
Anzahl der Biopsien	0.980 (0.924-1.039)	0.498	-	
Anzahl der Biopsien <8 (ref) vs. ≥8	0.540 (0.314-0.927)	0.025	n.s.	
Biopsiequalität "gut"(ref) vs. "schlecht"	1.950 (1.199-3.170)	0.007	n.s.	
Gleason <7 (ref) vs. 8-10	1.773 (0.544-5.778)	0.342	-	
High-risk vs. non-high-risk (ref)	0.776 (0.236-2.553)	0.677	-	
Surgeon volume (cont.)	0.999 (0.998-1.000)	0.024	-	
Surgeon volume ≤200 vs >200 (ref)	2.064 (1.319-3.228)	0.002	1.825 (1.088-3.062)	0.023
Nervesparing ja vs. nein (ref)	2.621 (1.499-4.582)	0.001	n.s.	
Nervesparing				
Kein Nervesparing (ref)	1		1	
Unilateral NS	1.602 (0.795-3.230)	0.188	1.348 (0.616-2.950)	0.455
Bilateral NS	3.285 (1.842-5.857)	<0.001	2.973 (1.563-5.655)	0.001

Tabelle 16: Uni- und multivariable Signifikanzanalyse bei Tumoren ≤ pT2

Nun wurde die Analyse mit Patienten mit organbegrenztem Tumor und nerverhaltender Operation fortgeführt. Hier zeigte sich die Biopsiequalität als unabhängiger Risikofaktor für R+-Befunde (OR: 2,398). Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse im Einzelnen.

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Alter	0.962 (0.930-0.995)	0.026	n.s.	
PSA	1.025 (0.982-1.070)	0.259	-	
PSA-Gruppe				
PSA 0-4ng/ml (ref)	1		n.s.	
PSA 4-10ng/ml	2.205 (1.020-4.767)	0.044	n.s.	
PSA >10ng/ml	2.172 (0.841-5.611)	0.109	n.s.	
Prostatavolumen	0.986 (0.971-1.001)	0.076	-	
Prostatavolumen ≤35g vs. >35 (ref)	2.170 (1.211-3.889)	0.009	n.s.	
Anzahl der Biopsien	0.950 (0.876-1.030)	0.216	-	
Anzahl der Biopsien <8 (ref) vs. ≥8	0.458 (0.251-0.835)	0.011	-	
Biopsiequalität "gut" (ref) vs. "schlecht"	2.565 (1.488-4.424)	0.001	2.558 (1.483-4.412)	0.001
Gleason <7 (ref) vs. 8-10	1.186 (0.265-5.299)	0.823	-	
High-risk vs. non-high-risk (ref)	1.131 (0.254-5.024)	0.872	-	
Surgeon volume (cont.)	0.999 (0.998-1.000)	0.070	-	
Surgeon volume ≤200 vs >200 (ref)	1.922 (1.163-3.175)	0.011	n.s.	
Nervesparing uni (ref) vs. bilateral	2.042 (1.154-3.613)	0.014	n.s.	

Tabelle 17: Uni- und multivariable Signifikanzanalyse bei Tumoren ≤ pT2 und nerverhaltender Operation

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Einflussfaktoren für das Auftreten von positiven Schnitträndern identifiziert. Ziel war es, das Auftreten von R+-Befunden zu charakterisieren und einzelne Faktoren als mögliche Einflussfaktoren heraus zu filtern. Zudem wurden die einzelnen Faktoren auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

Insgesamt liegt die R+-Rate in Homburg bei 16,29%. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in anderen RARP-Zentren. Als Beispiel sei eine Studie von Patel et al gezeigt. Hier wurden 8418 Patienten via RARP prostatektomiert. Die R+-Rate lag bei 15,7%⁴¹.

5.1. Tumorstadium

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen signifikanten Einfluss des Tumorstadiums auf das Auftreten von positiven Schnitträndern. Dabei sind die R+-Raten bei organüberschreitenden Tumoren signifikant häufiger.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur.

Coelho et al⁴² verglichen beispielsweise die R+-Raten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (pT1 vs. pT3). Dabei zeigte sich ein Anstieg der R+-Rate um den Faktor 10,3 bei den pT3-Tumoren. Selbst beim Vergleich pT1 gegen pT2 stiegen die Raten um den Faktor 2,9. Eindeutig signifikante Ergebnisse brachten auch Patel et al⁴¹. Sie zeigten R+-Raten von 9,45% bei \leq pT2. Bei $>$ pT2 waren es Raten von 37,2%.

Patienten mit Tumoren $>$ pT2 sind Rezidiv-Risikopatienten mit hohen R+-Raten.

5.2. Prostatavolumen

Als weiterer Einflussfaktor wurde in der vorliegenden Arbeit das Prostatavolumen identifiziert. Dabei wird ein signifikanter Anstieg der R+-Raten bei Prostatavolumina $<$ 35ml.

Vergleicht man dies mit publizierten Untersuchungen, so finden sich vergleichbare Ergebnisse. Zorn et al kamen ebenfalls zu einer signifikanten Erhöhung der R+-Raten bei kleineren Volumina der Prostata⁴³. Descazeaud et al setzten eine Volumengrenze bei 50g. Hier lagen die R+-Raten bei $<$ 50g bei 28%, in der Vergleichsgruppe bei 15%. Es wurden Patienten mit einer Prostata von $>$ 70g als low-risk, Patienten $<$ 50g als high-risk für R+ beschrieben⁴⁴. Pettus et al hatten bei Prostatagrößen von $<$ 40 ml eine R+-Rate von 14%, ab einer Größe $>$ 50 ml lag sie bei 10%⁴⁵. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Ficarra et al⁴⁶ und Skolarus et al⁴⁷ sowie Patel et al in der bereits erwähnten Arbeit⁴¹.

Insgesamt bestätigen die Daten aus dem vorliegenden Patientenkollektiv zusammen mit den Daten aus der Literatur, dass ein geringes Prostatavolumen ein Risikofaktor für das Auftreten eines positiven Schnittrandes ist. Dies gilt zumindest bei Tumoren, welche die Organkapsel nicht überschreiten. Kritisch ist zu betrachten, dass bei uns das postoperative Volumen aus dem Pathologiebefund übernommen wurde. In den Vergleichsarbeiten wurde das Volumen häufig mittels präoperativem transrektalen Ultraschall (TRUS) ermittelt. Die Bestimmung des Prostatavolumen im TRUS ist jedoch abhängig vom Untersucher und häufig ungenau ⁴⁸. Aus diesem Grund haben wir uns in der vorliegenden Arbeit zur Verwendung des postoperativen Prostatavolumens entschieden, um den Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und R-Status valide analysieren zu können. Die Übertragung der Ergebnisse in das präoperative Setting ist daher abhängig von der Güte des präoperativ gemessenen Prostatavolumens.

5.3. PSA-Wert

Ziel war es herauszufinden, ob der präoperative PSA-Wert Einfluss auf die R+-Raten hat. Dazu wurden drei PSA-Gruppen gebildet: PSA 0-4 ng/ml, PSA 4-10 ng/ml und PSA > 10 ng/ml. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Erhöhung der R+-Raten bei einem PSA-Wert von > 10 ng/ml. Bei der weiteren Auswertung konnte dieser Zusammenhang vor allem bei den organbegrenzten Tumoren gefunden werden. Bei organüberschreitenden Tumoren ist der präoperative PSA-Wert kein Einfluss-Faktor für das Auftreten eines positiven Schnittrandes.

In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, die den PSA-Wert als Risikofaktor für einen R+-Befund untersucht haben. Pinto et al fanden keine signifikanten Unterschiede der R+-Raten ⁴⁹. Die Gesamtkohorte wurde hier jedoch nicht weiter aufgeteilt. Li et al zeigten in ihrer univariablen Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Schnittränder ⁵⁰. Hashimoto et al gaben einen PSA-Wert > 20 ng/ml als Risikofaktor für R+ an ⁵¹. Spahn et al bestätigten die Ergebnisse bei PSA > 20 ng/ml ⁵². Bei Patel et al war der PSA-Wert, zusammen mit dem Tumorstadium, der wichtigste präoperative Faktor für R+ ⁴¹. Im Unterschied zur Literatur wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss des PSA-Wertes wie zuvor erwähnt auch in Abhängigkeit vom Tumorstadium untersucht. Somit lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig mit Daten aus der Literatur belegen.

5.4. Präoperativer Gleason

Der präoperative Gleason-Score ist ein etablierter Risikofaktor für organ-überschreitende Tumoren (s. Partin-Tables⁵³) und ist somit ebenfalls ein potentieller Risikofaktor für das Auftreten von positiven Schnitträndern.

In dem untersuchten Patientenkollektiv fand sich eine deutlich erhöhte R1-Rate mit 27,08% bei Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 gegenüber 15,09% bei Patienten mit einem Gleason-Score < 8 .

In einer univariablen Analyse einer Kohorte fanden Coelho et al eine signifikante Erhöhung der R+-Raten bei hohem Gleason-Score⁴².

Diese Ergebnisse legen eindeutig nahe, dass der präoperative Gleason-Score ein Risikofaktor für positive Schnittränder ist.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass der präoperative Gleason-Score als Risikofaktor für R+ zulässig ist. Es sollte jedoch weitere Untersuchungen zur Lokalisation der entarteten Zellen sowie ihrer Lage zum positiven Schnittrand, erfolgen.

5.5. High-risk-Patienten

Die Kombination aus Tumorstadium, Gleason-Score und präoperativen PSA-Wert erlaubt die Einteilung der Patienten in unterschiedliche Risikogruppen bezüglich des Rezidiv-Risikos. Die bekannteste Risikogruppierung publizierte D'Amico²⁴. Da die klinischen Tumorstadien bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht erfasst wurden, wurde der high-risk Status in der vorliegenden Arbeit anhand des PSA-Wertes und des Gleason-Score definiert.

Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der R+-Rate von 14,59% auf 35,56% bei Patienten mit einem high-risk PCA. Das erhöhte R+-Risiko ist vor allem bei organ-überschreitenden Tumoren nachweisbar (69,2% vs. 47%).

Spahn et al fanden ebenfalls eine signifikante Erhöhung der R+-Raten bei Patienten mit den gesamten Risikofaktoren ($> pT2$, Gleason 8-10, PSA > 20 ng/dl)⁵². Walz et al untersuchten die D'Amico-Faktoren im Einzelnen⁵⁴. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sowohl R+-Raten, als auch das Langzeitüberleben schlechter werden, je mehr Kriterien erfüllt sind.

Als Fazit kann man festhalten, dass high-risk einen signifikanten Risikofaktor darstellt, sowohl fürs Langzeitüberleben als auch für das Auftreten positiver Schnittränder. Unsere Daten zeigen jedoch, dass dies nur für Patienten mit

organüberschreitenden Tumoren gilt. Auch andere Kohorten sollten daraufhin untersucht werden, um die Ergebnisse zu vergleichen. Was Tumore \leq pT2 angeht, sollten andere Parameter zur Risikostratifizierung dienen. Hier sei auf das Nervesparing oder das Prostatavolumen verwiesen. Hieraus scheint bei unserer Definition möglich, dass auch bei high-risk Patienten ein Nervesparing durchgeführt wird, zumindest wenn es sich klinisch um organbegrenzende Tumore handelt.

5.6. Nervesparing

In der vorliegenden Arbeit vergleichen wir die nervschonende Operation mit der nicht nervschonenden Operation. 890 Patienten, das sind 53,71%, wurden nervschonend operiert. Die EAU bezeichnet höhere Tumorstadien immer noch als Kontraindikation für Nervesparing²⁵. Hier handelt es sich um das klinische T3-Stadium, welches präoperativ nicht zur Verfügung steht. Zusätzliche Kontraindikationen sind ein Gleason > 7 oder zwei Stenzen mit Gleason > 6 . Bei Zweifeln an der Radikalität soll das Nervenbündel immer entfernt werden.

Die untersuchte Kohorte weist primär keinen signifikanten Unterschied zwischen Nervesparing und Nicht-Nervesparing auf. Erst nach Unterteilung der Kohorte in $>$ pT2 und \leq pT2 stellten wir eine signifikante Erhöhung der R+-Rate bei den organbegrenzten Tumoren fest (9,78% vs. 4,39%). Hier war eine 2,2-fache Erhöhung der positiven Schnittränder zu verzeichnen. Bei den kapselüberschreitenden Tumoren wurde kein Unterschied festgestellt.

Vergleicht man dies mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten, finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Ahyai et al untersuchten Tumore \leq pT2. Sie fanden einen signifikanten Unterschied der R+-Raten von 7,8% bei konservativer Operation auf 13,9% bei Nervesparing⁵⁵. Ein umgekehrtes Ergebnis hatten Alkhateeb et al. Ihre Ergebnisse lieferten eine signifikante R+-Erhöhung der konservativen Operation gegenüber der nervschonenden Variante (17,7% vs. 13,5%)⁵⁶. Begründet wurde dieser Unterschied mit den Selektionskriterien der Patienten. Patienten mit Nervesparing hatten im Schnitt ein niedrigeres Tumorstadium, einen niedrigeren Gleason und einen niedrigeren PSA-Wert. Die neueste Studie von Roder et al von 2012 zeigte wiederum eine signifikante Erhöhung der R+-Raten um 50% bei nervschonender Operation⁵⁷.

Die unklare Studienlage mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen zeigt, dass die Bewertung des Nervesparings auf die R+-Raten sehr schwierig ist. Die Studie von

Alkhateeb et al zeigt deutlich, dass die Selektionskriterien entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis haben ⁵⁶. Erst wenn die Selektionskriterien standardisiert werden, lassen sich die Ergebnisse objektiv vergleichen. Ergebnisse von Schlomm et al legen nahe, dass ein pT3-Tumor keine Kontraindikation zur nervschonenden Operation auf der kontralateralen Seite sein muss ⁵⁸. Wie oben erwähnt ist auch ein high-risk Karzinom keine Kontraindikation zum Nervesparing. Dies gilt allerdings nur bei organbegrenzten Tumoren. Tumoren >pT3, die unseren high-risk Kriterien entsprechen stellen eine Kontraindikation zum Nervesparing dar. Limitierend muss man sagen, dass das Nervesparing in unseren Daten nicht standardisiert erfasst ist.

5.7. Biopsiequalität

In der vorliegenden Arbeit haben wurden gleich zwei Untersuchungen zur Prostatabiopsie angestellt. In diesem Kapitel geht es um die Biopsiequalität, im nächsten Kapitel um die Anzahl der Stenzen.

Zu Beginn wurde die Biopsiequalität definiert. Hier kann man einen Blick auf die Leitlinien der EAU werfen ²⁵. Sie empfehlen mindestens 8 Stenzen bei einem Prostatavolumen von 30 – 40 ml. Zusätzlich sollten verdächtige Areale gestanzt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird die Biopsiequalität als gut definiert, wenn mindestens 8 Stenzen durchgeführt wurden und eine Seitangabe der positiven Stenzen vorliegt. Diese Seitangabe ist sehr wichtig, da hierdurch häufig Entscheidungen zum Nervesparing getroffen werden. Einseitiges Nervesparing wird sehr häufig an der Seite ohne positive Stenzen durchgeführt.

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv gelten 996 Biopsien in der Qualität als gut, 423 als nicht ausreichend. In dem Gesamtkollektiv zeigt sich jedoch kein Unterschied im Hinblick auf die R+-Raten in Abhängigkeit von der Qualität der Stanzbiopsie. Im Gegensatz dazu findet sich ein signifikanter Einfluss der Biopsiequalität bei Patienten mit einem organ-begrenzten Prostatakarzinom. Bei diesen Patienten liegt eine signifikant erhöhte R+-Rate bei schlechter Biopsiequalität im Vergleich zur guten Biosiequalität (11.83% vs. 6.43%).

Frota et al fanden in einer Arbeit heraus, dass die Seitangaben der Stanze von schlechter Qualität waren und der Tumor oft auch in scheinbar gesunden Arealen zu finden war ⁵⁹. Auch Bulbul et al zeigten, dass die Seitangabe sehr unzuverlässig ist ⁶⁰. Zwar waren alle als bilateral eingestuft Tumore tatsächlich bilateral, aber von 56 als

einseitig eingestuften Tumoren waren 37 (66%) doch bilateral. Auf die R+-Raten hatte dies aber keinen Einfluss.

Anhand unserer Daten, aber auch anhand der Daten anderer Autoren, muss man die Stanzbiopsie und die Seitangabe als Faktor zur Entscheidung Nervesparing in Frage stellen. Die Biopsiedaten sind sehr unzuverlässig. Bei schlechter Biopsiequalität mit < 8 Stanzen oder fehlender Seitangabe sollte eine Indikation zum Nervesparing äußerst zurückhaltend gestellt werden, falls kein intraoperativer Schnellschnitt zur Verfügung steht, um das Risiko eines R+-Befundes zu reduzieren.

5.8. Stanzdichte

In der Literatur finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Stanzdichte und R+-Raten. Die folgenden Arbeiten beschäftigen sich meist mit der Detektion des Karzinoms.

Um ein optimales Stanz-/Volumen- Verhältnis zu ermitteln, wird die Einteilung von Schwartz et al als Vorbild herangezogen²³. Sie errechneten einen Quotienten aus der Anzahl der Stanzen und dem Prostatavolumen. Das Ziel von Schwartz et al war die optimale Detektionsrate des PCA's herauszufinden. Sie kamen auf ein optimales Ergebnis bei einem Quotienten von 0,6. Anhand dieses Quotienten wird die Kohorte unterteilt. In Bezug auf die R+-Raten findet sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen $< 0,6$ und $\geq 0,6$. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass in der Gruppe $\geq 0,6$ nur 19 Patienten sind. Selbst eine Unterteilung nach dem Median von 0,177 liefert keine statistisch signifikanten Änderungen in der R+-Rate. Auch nach der Unterteilung in T-Stadien erhält man keine signifikanten Ergebnisse.

Dass ein größeres Prostatavolumen grundsätzlich einen negativen Einfluss auf die Detektionsraten des PCA's haben, fanden Ung et al heraus⁶¹. Einen Einfluss höherer Stanzzahlen auf die Detektionsraten konnten sie jedoch nicht feststellen.

Eine sehr bekannte Arbeit, die sich damit befasste, die Anzahl der Stanzen an das Volumen anzupassen, ist das Vienna Nomogramm von Remzi et al⁶². Zusätzlich zur Prostatagröße ermittelten sie das Alter des Patienten und den PSA-Wert als zusätzliche Faktoren zur Ermittlung der Stanzzahl. Andere Faktoren hatten keinen Einfluss auf die Detektionsraten in ihrer multivariablen Analyse. Sie verbesserten durch das Nomogramm die Detektionsraten um 66,7% und eliminierten damit den Volumenfaktor der Prostata. Einen Vergleich des Vienna-Nomogramms mit einer

Acht-Stanzen-Biopsie machten Lecuona et al ⁶³. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Varianten in Bezug auf die Detektionsraten des PCA's.

Ouzaid et al untersuchten das progressionsfreie Überleben auf 5 Jahre hin. Sie unterteilten ihre Kohorte nach Stanzanzahl ⁶⁴ in drei Gruppen. Gruppe 1 hatte 6 Stanzen, Gruppe 2 wurde 12-mal gestanzt und Gruppe 3 erhielt 21 Stanzen. Gruppe 1 hatte signifikant schlechtere Raten progressionsfreien Überlebens, wohingegen Gruppe 2 und 3 sich nicht unterschieden.

Einen ähnlichen Ansatz wie Schwartz et al verfolgten auch Jiang et al. Sie erstellten jedoch keinen Stanz-/Volumen-Quotienten, sondern einen Volumen-/Stanz-Quotienten ⁶⁵. Optimale Detektion hatten sie bei einem Quotienten von 4. Niedrigere Quotienten hatten nur noch kleine, nicht signifikante Veränderungen zur Folge. Sfakianos et al untersuchten auf dieser Grundlage ihre falsch negativen Patienten, also Patienten bei denen das PCA nicht detektiert wurde ⁶⁶. Bei ihnen lag der Volumen-/Stanz-Quotient im Schnitt bei 4,2. Im Vergleich hatte die Kontrollgruppe einen Quotienten von durchschnittlich 3,5. Weniger Stanzen pro Volumen hatten also einen negativen Einfluss auf die Detektionsraten.

Abschließend kann man sagen, dass es schwierig ist, einen Stanz-/Volumen-Quotienten zu erstellen. Noch anspruchsvoller wird es, wenn nicht die Detektionsraten, sondern die R+-Raten als Vergleichsmarker gelten. Es gibt einfach zu viele Einflüsse auf die R+-Raten, welche ich in dieser Arbeit bereits herausgestellt habe. Beispiele sind der PSA-Wert, das Nervesparing und der Gleason-Score.

Zur Orientierung der Stanzzahl empfiehlt sich die Einhaltung der Kriterien der EAU. Bei extremer Prostatahyperplasie sind mehr Stanzen indiziert. Hier sollte vermehrt ein Augenmerk auf Detektionsraten und onkologisches Outcome bei großen Volumina gelegt werden.

5.9. Lernkurven

Im Allgemeinen wird bei RARP eine bessere Lernkurve als bei konventioneller Laparoskopie erwartet. Die konventionelle Laparoskopie gilt technisch als schwieriger.

Bei der Bewertung der vorliegenden Daten stellte sich das Problem, dass das Patientenkollektiv sich im Laufe der Zeit im Hinblick auf die Verteilung der Tumorstadien verändert hat, was einen Einfluss auf die R+-Raten haben kann. Daher

werden die Lernkurven in der vorliegenden Arbeit getrennt nach organbegrenzten und organüberschreitenden Tumoren betrachtet.

Außerdem wurden im Laufe der Zeit immer mehr neue unerfahrene Operateure eingeführt.

Um den Effekt der unerfahrenen Operateure heraus zu filtern, werden in der zweiten Analyse nur die Operationen der zwei erfahrensten Operateure verwertet. Beide zusammen operierten 1410 der 1657 Patienten mit einer Gesamt-R+-Rate von 14,96%. Die R+-Rate der anderen Operateure lag bei 23,89%. Die gefilterte Statistik ergibt keine statistischen Signifikanzen in der Lernkurve. Ab der Gruppe 1201-1600 zeigte sich sogar ein Anstieg der R+-Raten, was z.B. durch einen höheren Anteil an \geq pT2 Tumoren verursacht werden kann. Daher ist es sinnvoll, die Patienten nach Tumorstadien in \leq pT2 und $>$ pT2 einzuteilen. Hiermit wurde der Anstieg der R+-Raten herausgefiltert. Eine statistisch signifikante Lernkurve zeigte sich aber auch hier noch nicht.

Im nächsten Schritt wurde die surgeon volume der einzelnen Operateure bestimmt. Diese zeigt die Lernkurve der Operateure bezogen auf die jeweilige Anzahl der Operationen. Bei einer surgeon volume von ≤ 50 sind beispielsweise die jeweils ersten 50 Operationen aller in die Statistik eingehenden Operateure gemeint. Hierbei wurde die R+-Rate bei > 200 Operationen und bei ≤ 200 Operationen verglichen. Hier zeigte sich nun eine statistisch signifikante Verbesserung der R+-Raten ab > 200 Operationen ($p = 0,002$).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Arbeiten, bestätigen sich zum Teil unsere Schwierigkeiten. Juan Escudero et al fanden ebenfalls keine statistisch signifikanten Verbesserungen der Lernkurve⁶⁷. Lediglich die OP-Zeiten wurden kürzer. Zorn et al erzielten einen deutlichen Rückgang des Blutverlustes, sowie eine Besserung der Kontinenzraten und eine Verkürzung der OP-Dauer⁶⁸. Die R1-Raten sanken von 15% auf 7% bei pT2 Tumoren. Sooriakumaran et al hatten eine R1-Rate unter 10% nach 1500 Operationen⁶⁹. Sie empfehlen die RARP nur in großen Zentren. Aber auch sie erreichten ein Plateau mit einem leichten Anstieg der R+-Rate nach 750 Fällen. Einen Erklärungsansatz geben sie nicht.

Alles in allem erweist sich die Datenlage bei Lernkurven in Bezug auf R+-Raten als schwierig. Auf die Schnittränder gibt es zu viele Einflussfaktoren, welche auch in dieser Arbeit herausgestellt wurden. Hier sind das Prostatavolumen, das Tumorstadium, PSA, Gleason usw. zu erwähnen. Bei fließender Korrektur der

Operationsindikationen führt dies zu Verfälschungen der Statistik. Siehe dies am Beispiel der Tumorstadien in unserer Arbeit. Die besten Ergebnisse sind bei strikter Berechnung der surgeon volume der Operateure zu erwarten.

5.10. Multivariable Analyse

Da sich eine Vielzahl der zuvor beschriebenen Faktoren auf den R+-Status auswirken können, wurde eine multivariable Analyse zur Identifikation statistisch unabhängiger Faktoren durchgeführt. Hierbei wurden die folgenden Parameter als signifikante Risikofaktoren identifiziert:

In der multivariablen Analyse können das Tumorstadium und ein high-risk Status als statistisch unabhängige Prognosefaktoren für einen R+-Status identifiziert werden. Bei Tumoren $\leq pT2$ zeigen sich das Nervesparing (OR 3,025), die surgeon volume < 200 Fälle (OR 1,881) und der PSA-Wert (OR 3,674) als unabhängiger Risikofaktor.

Bei einem organbegrenztem Tumor und nerverhaltender Operation stellt sich die Biopsiequalität als unabhängiger Risikofaktor für R+-Befunde heraus (OR: 2,398). Diskutiert werden die Parameter in den entsprechenden Abschnitten dieser Arbeit.

In der Literatur gibt es ähnliche Ergebnisse. Eastham et al stellten den PSA-Wert, den Gleason, sowie das Prostatavolumen als unabhängige Prognosefaktoren heraus ³². Eine große Studie von Patel et al mit 8418 Patienten stellte in ihrer multivariablen Analyse den PSA-Wert und das Tumorstadium als unabhängig heraus ⁴¹.

Neu ist der Einfluss „schlechter“ Biopsiequalität bei Tumoren $\leq pT2$ und Nervesparing.

5.11. Limitation und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch Limitationen auf. Zum einen wurden viele Daten retrospektiv erhoben. So fehlten bei einigen Patienten Angaben zu verschiedenen Parametern.

Des Weiteren fand kein klinisches Follow-Up der Patienten im Hinblick auf das Auftreten von PSA-Rezidiven oder dem Überleben statt. Die Frage nach der klinischen Relevanz ist durch diese Arbeit nicht konkret zu beantworten. Shikanov et al fanden heraus, dass positive Schnittränder $> 1\text{mm}$ keinen Einfluss auf die Rezidivraten haben ⁴⁰. Dieser Aspekt wurde bei dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Ebenso fand die Lokalisation der positiven Schnittränder keine Berücksichtigung. Salomon et al fanden heraus, dass die apikalen positiven Schnittränder das signifikant

höchste Rezidivrisiko zeigten ⁷⁰. Beim Gleason als präoperativer Risikofaktor stellt sich die Frage, ob der Grad alleine entscheidend ist. Die Datenauswertung beweist, dass auch die Lokalisation der entarteten Zellen wichtig ist. Savdie et al fanden heraus, dass der Gleason-Grad am positiven Schnitttrand entscheidender ist als der klassische Gleason an sich ¹¹. Ein Gleason-Grad ≥ 4 am Schnitttrand führt 2,8fach häufiger zu einem PSA-Rezidiv als ein Gleason-Grad von 3.

Ausblickend kann man sagen, dass nun ein onkologisches Follow-Up der Patienten erfolgen muss um die klinische Relevanz der R+-Raten abschätzen zu können.

Zudem sollten weitere Parameter betrachtet werden, wie die Länge und die Lokalisation der positiven Schnitttränder, aber auch die Lokalisation der höchsten Gleason-Grade.

6. Anhang

Da Vinci Laufzettel

Patientenaufkleber

Patienten Daten

Alter		Aufnahme Datum	
Aufgenommen durch		Überwiesen durch	
Präoperative Arbeit 0 = Nein 1 = Ja		Arbeit 1=selbstständig, 2=angestellt	

Prätherapeutische Daten

Komorbidität			
Vordiagnosen			
Voroperationen			
Gewicht (kg)		BMI	
Grösse (cm)			
ASA		NYHC	
Präop Hb		Präop Hkt	
Präop CRP			
Antikoagulation 0=nein 1=Marcumar 2=ASS 3=Plavix 4=Heparin 5=andere		Antik. Pausiert (d)	

Inzidentelles Prostatakarzinom 0=nein 1=pT1a (<5%) 2=pT1b (>5%)			
Präop. Stanze 1=bei uns 2=auswärts		Anzahl Stanzen	
Anzahl pos. Stanzen li		Anzahl pos. re	
Präop Gleason		Präop Gleason Score	
Datum Stanze			

Skelett Szinti 0=nein 1=positiv 2=negativ			
Präop TNM			
PSA präop		PSA bei Diagnosestellung (neoadjuvant therapierte Patienten)	
Vorbehandlung 0=Nein 1=LHRH 2= perpheres Antiandrogen 3= perpheres Antiandrogen (steroidal) 4= 5α Reduktasehemmer 5=Chemotherapie 6=Brachytherapie 7=andere		Dauer (Monate)	

TRUS			
Prostata Volumen		Adenom Volumen	
Echoarmer Bereich 0=nein 1=rechts 2=links 3=beide		Kapseldurchbruch 0=nein 1=rechts 2=links 3=beide	
SB dilatiert 0=nein 3=rechts 2= links 3=beide		SB infiltriert 0=nein 1=rechts 2=links 3=beide	
Tastbefund suspekt 0 = Nein 1=ja			

Präop. Kontinenz 0=nein 1=ja		Präop. Potenz 0=nein 1=ja	
IIEF Score		ICSSF Score	
QLQ 30			

Operation

OP Datum		Operateur 1=Stöckle 2=Siemer 3=Kamradt 4=Gerber 5=Becker 6=Ohlmann	
----------	--	--	--

		7=Kopper 8=Akctin	
OP-Zeit (Schnitt-Naht) [Min.]		Blutverlust (ml)	
Nervsparing 0=nein 1=ja		Nervsparing 1=rechts 2=links 3=beidseits	
Erhalt der puboprostatichen Bänder mit anteriorer Präparation des/der neurovaskulären Bündel 0=Nein 1=Ja			
Rocco Anastomose 0= Nein 1= Ja			
Postop Hb (5 Tag)		Postob Hkt	
CRP			
Komplikationen (intraoperativ) 0=nein 1=ja		Konversion 0=nein 1=ja Technisches Problem 2=ja OP Problem	
Ableitung 1=BK, 2=BK und Zystofix, 3=nur Zystofix			

Histologische Daten

Prostatavol. (ml)			
pT		pN	
Anzahl entfernten Lymphknoten		Anzahl tumorokupierte Lymphknoten	
M			
postoperativer Gleason		postop. Gleason- Score	
R 0=R0 1=R1 2=R2		R 1=basal 2=lateral 3=apikal 4=Samenblase 5=Ductus	
R 1=fokal 2=ausgedehnt			

Postoperative Daten

Entlassungstag Datum			
Blasenkatheterentfernung Datum			
Entlassung 0=ohne Ableitung, 1= mit Zystofix, 2= mit BK, 3=mit BK und Zystofix		Grund f. längere Katheterdauer 1= Paravasat, 2= Andere (Erklären)	
Zystofixentfernung Datum			
Kontinenz 1=gute Frühkontinenz 2=mäßige/schlechte Kontinenz		Anzahl Pads gebraucht in erste 24h nach Katheter Ex	
Komplikationen (postoperativ) 0=nein 1=ja (Welche?)		Komplikation Grad (1-5)	
Besonderheiten			

Komplikationen nach Operation

- Grad 0: Keine Komplikationen
- Grad 1: Übernormale Applikation von Antiemetika, Analgetika, Diuretika, Elektrolytlösungen oder besonderer Physiotherapie, Eröffnung einer Wunde (bedside)
- Grad 2: Übernormale Applikation anderer Pharmaka, Bluttransfusion, parenterale Ernährung
- Grad 3a: Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention ohne Allgemeinanästhesie
- Grad 3b: Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention mit Allgemeinanästhesie
- Grad 4a: Lebensbedrohliche Komplikation mit Einzelorganversagen
- Grad 4b: Lebensbedrohliche Komplikation mit Multiorganversagen
- Grad 5: Tod

Erläuterung:

Abbildung 25: DaVinci-Datenblatt

7. Literaturverzeichnis

1. Schiebler, TH, Korf, HW: *Anatomie*, Springer, 2007.
2. Heidenreich, A, Bellmunt, J, Bolla, M, Joniau, S, Mason, M, Matveev, V, Mottet, N, Schmid, HP, van der Kwast, T, Wiegel, T, Zattoni, F: [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas urologicas espanolas*, 35: 501-514, 2011.
3. Breslow, N, Chan, CW, Dhom, G, Drury, RA, Franks, LM, Gellei, B, Lee, YS, Lundberg, S, Sparke, B, Sternby, NH, Tulinius, H: Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *International journal of cancer Journal international du cancer*, 20: 680-688, 1977.
4. Quinn, M, Babb, P: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU international*, 90: 162-173, 2002.
5. Zaridze, DG, Boyle, P, Smans, M: International trends in prostatic cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*, 33: 223-230, 1984.
6. Steinberg, GD, Carter, BS, Beaty, TH, Childs, B, Walsh, PC: Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*, 17: 337-347, 1990.
7. Gronberg, H, Damber, L, Damber, JE: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer*, 77: 138-143, 1996.
8. Sobin, L, Gospodarowicz, M: *TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. Chichester. 2010.
9. Epstein, JI, Allsbrook, WC, Jr., Amin, MB, Egevad, LL: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29: 1228-1242, 2005.
10. Dong, F, Wang, C, Farris, AB, Wu, S, Lee, H, Olumi, AF, McDougal, WS, Young, RH, Wu, CL: Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *The American journal of surgical pathology*, 36: 838-843, 2012.
11. Savdie, R, Horvath, LG, Benito, RP, Rasiah, KK, Haynes, AM, Chatfield, M, Stricker, PD, Turner, JJ, Delprado, W, Henshall, SM, Sutherland, RL, Kench, JG: High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU international*, 109: 1794-1800, 2012.
12. Singh, PB, Nicholson, CM, Ragavan, N, Blades, RA, Martin, FL, Matanhelia, SS: Risk of prostate cancer after detection of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) on extended core needle biopsy: a UK hospital experience. *BMC urology*, 9: 3, 2009.
13. Dontenwill, W, Wulf, H: [Relation between prostate hypertrophy and carcinoma of prostate]. *Archiv fur Geschwulstforschung*, 12: 14-18, 1958.
14. Richie, JP, Catalona, WJ, Ahmann, FR, Hudson, MA, Scardino, PT, Flanigan, RC, deKernion, JB, Ratliff, TL, Kavoussi, LR, Dalkin, BL, et al.: Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 42: 365-374, 1993.
15. Okotie, OT, Roehl, KA, Han, M, Loeb, S, Gashti, SN, Catalona, WJ: Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 70: 1117-1120, 2007.

16. Catalona, WJ, Richie, JP, Ahmann, FR, Hudson, MA, Scardino, PT, Flanigan, RC, deKernion, JB, Ratliff, TL, Kavoussi, LR, Dalkin, BL, 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. *The Journal of urology*, 151: 1283-1290, 1994.
17. Thompson, IM, Pauler, DK, Goodman, PJ, Tangen, CM, Lucia, MS, Parnes, HL, Minasian, LM, Ford, LG, Lippman, SM, Crawford, ED, Crowley, JJ, Coltman, CA, Jr.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*, 350: 2239-2246, 2004.
18. Catalona, WJ, Partin, AW, Slawin, KM, Brawer, MK, Flanigan, RC, Patel, A, Richie, JP, deKernion, JB, Walsh, PC, Scardino, PT, Lange, PH, Subong, EN, Parson, RE, Gasior, GH, Loveland, KG, Southwick, PC: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 279: 1542-1547, 1998.
19. Roobol, MJ, Steyerberg, EW, Kranse, R, Wolters, T, van den Bergh, RC, Bangma, CH, Schroder, FH: A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European urology*, 57: 79-85, 2010.
20. Eastham, JA, Riedel, E, Scardino, PT, Shike, M, Fleisher, M, Schatzkin, A, Lanza, E, Latkany, L, Begg, CB: Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 289: 2695-2700, 2003.
21. Hara, R, Jo, Y, Fujii, T, Kondo, N, Yokoyama, T, Miyaji, Y, Nagai, A: Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*, 71: 191-195, 2008.
22. Moore, CK, Karikehalli, S, Nazeer, T, Fisher, HA, Kaufman, RP, Jr., Mian, BM: Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *The Journal of urology*, 173: 70-72, 2005.
23. Schwartz, ML, Hung, A, Hwang, D, Han, J, McClain, JW, Mendel Shemtov, M: Biopsy Core Density (Core Per Gram Ratio) Predicts Prostate Cancer Detection on Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy. Department of Urology Weill Cornell Medical College, 2012.
24. D'Amico, AV, Whittington, R, Malkowicz, SB, Schultz, D, Blank, K, Broderick, GA, Tomaszewski, JE, Renshaw, AA, Kaplan, I, Beard, CJ, Wein, A: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 280: 969-974, 1998.
25. Heidenreich, A, Bellmunt, J: [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. 2011.
26. Sandblom, G, Dufmats, M, Varenhorst, E: Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*, 56: 442-447, 2000.
27. Chodak, GW, Thisted, RA, Gerber, GS, Johansson, JE, Adolfsson, J, Jones, GW, Chisholm, GD, Moskovitz, B, Livne, PM, Warner, J: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 330: 242-248, 1994.

28. Kasperzyk, JL, Shappley, WV, 3rd, Kenfield, SA, Mucci, LA, Kurth, T, Ma, J, Stampfer, MJ, Sanda, MG: Watchful waiting and quality of life among prostate cancer survivors in the Physicians' Health Study. *The Journal of urology*, 186: 1862-1867, 2011.
29. Vasarainen, H, Lokman, U, Ruutu, M, Taari, K, Rannikko, A: Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU international*, 109: 1614-1619, 2012.
30. Cooperberg, MR, Carroll, PR, Klotz, L: Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29: 3669-3676, 2011.
31. Murphy, GP, Mettlin, C, Menck, H, Winchester, DP, Davidson, AM: National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *The Journal of urology*, 152: 1817-1819, 1994.
32. Eastham, JA, Kattan, MW, Riedel, E, Begg, CB, Wheeler, TM, Gerigk, C, Gonen, M, Reuter, V, Scardino, PT: Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology*, 170: 2292-2295, 2003.
33. Vickers, AJ, Savage, CJ, Hruza, M, Tuerk, I, Koenig, P, Martinez-Pineiro, L, Janetschek, G, Guillonneau, B: The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *The lancet oncology*, 10: 475-480, 2009.
34. Makarov, DV, Trock, BJ, Humphreys, EB, Mangold, LA, Walsh, PC, Epstein, JI, Partin, AW: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*, 69: 1095-1101, 2007.
35. Ficarra, V, Novara, G, Artibani, W, Cestari, A, Galfano, A, Graefen, M, Guazzoni, G, Guillonneau, B, Menon, M, Montorsi, F, Patel, V, Rassweiler, J, Van Poppel, H: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *European urology*, 55: 1037-1063, 2009.
36. Lowrance, WT, Eastham, JA, Yee, DS, Laudone, VP, Denton, B, Scardino, PT, Elkin, EB: Costs of medical care after open or minimally invasive prostate cancer surgery: A population-based analysis. *Cancer*, 118: 3079-3086, 2012.
37. Kim, SP, Shah, ND, Karnes, RJ, Weight, CJ, Shippee, ND, Han, LC, Boorjian, SA, Smaldone, MC, Frank, I, Gettman, MT, Tollefson, MK, Thompson, RH: Hospitalization costs for radical prostatectomy attributable to robotic surgery. *European urology*, 64: 11-16, 2013.
38. Stephenson, AJ, Wood, DP, Kattan, MW, Klein, EA, Scardino, PT, Eastham, JA, Carver, BS: Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 182: 1357-1363, 2009.
39. Pfitzenmaier, J, Pahernik, S, Tremmel, T, Haferkamp, A, Buse, S, Hohenfellner, M: Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU international*, 102: 1413-1418, 2008.
40. Shikanov, S, Marchetti, P, Desai, V, Razmaria, A, Antic, T, Al-Ahmadie, H, Zagaja, G, Eggener, S, Brendler, C, Shalhav, A: Short (≤ 1 mm) positive surgical margin and risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU international*, 111: 559-563, 2013.

41. Patel, VR, Coelho, RF, Rocco, B, Orvieto, M, Sivaraman, A, Palmer, KJ, Kameh, D, Santoro, L, Coughlin, GD, Liss, M, Jeong, W, Malcolm, J, Stern, JM, Sharma, S, Zorn, KC, Shikanov, S, Shalhav, AL, Zagaja, GP, Ahlering, TE, Rha, KH, Albala, DM, Fabrizio, MD, Lee, DI, Chauhan, S: Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *The Journal of urology*, 186: 511-516, 2011.
42. Coelho, RF, Chauhan, S, Orvieto, MA, Palmer, KJ, Rocco, B, Patel, VR: Predictive factors for positive surgical margins and their locations after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *European urology*, 57: 1022-1029, 2010.
43. Zorn, KC, Orvieto, MA, Mikhail, AA, Gofrit, ON, Lin, S, Schaeffer, AJ, Shalhav, AL, Zagaja, GP: Effect of prostate weight on operative and postoperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology*, 69: 300-305, 2007.
44. Descazeaud, A, Zerbib, M, Vieillefond, A, Debre, B, Peyromaure, M: [The low weight of the prostate is an independent risk factor for positive surgical margins on radical prostatectomy specimens]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*, 17: 203-207, 2007.
45. Pettus, JA, Masterson, T, Sokol, A, Cronin, AM, Savage, C, Sandhu, JS, Mulhall, JP, Scardino, PT, Rabbani, F: Prostate size is associated with surgical difficulty but not functional outcome at 1 year after radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 182: 949-955, 2009.
46. Ficarra, V, Novara, G, Secco, S, D'Elia, C, Boscolo-Berto, R, Gardiman, M, Cavalleri, S, Artibani, W: Predictors of positive surgical margins after laparoscopic robot assisted radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 182: 2682-2688, 2009.
47. Skolarus, TA, Hedgepeth, RC, Zhang, Y, Weizer, AZ, Montgomery, JS, Miller, DC, Wood, DP, Jr., Hollenbeck, BK: Does robotic technology mitigate the challenges of large prostate size? *Urology*, 76: 1117-1121, 2010.
48. Smith, JA, Jr., Scardino, PT, Resnick, MI, Hernandez, AD, Rose, SC, Egger, MJ: Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of urology*, 157: 902-906, 1997.
49. Pinto, F, Prayer-Galetti, T, Gardiman, M, Sacco, E, Ciaccia, M, Fracalanza, S, Betto, G, Pagano, F: Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. *Urologia internationalis*, 76: 202-208, 2006.
50. Li, K, Li, H, Yang, Y, Ian, LH, Pun, WH, Ho, SF: Risk factors of positive surgical margin and biochemical recurrence of patients treated with radical prostatectomy: a single-center 10-year report. *Chinese medical journal*, 124: 1001-1005, 2011.
51. Hashimoto, K, Masumori, N, Takei, F, Fukuta, F, Takahashi, A, Itoh, N, Hasegawa, T, Tsukamoto, T: Prognostic value of surgical margin status for biochemical recurrence following radical prostatectomy. *Japanese journal of clinical oncology*, 38: 31-35, 2008.
52. Spahn, M, Joniau, S, Gontero, P, Fieuws, S, Marchioro, G, Tombal, B, Kneitz, B, Hsu, CY, Van Der Eeckt, K, Bader, P, Frohneberg, D, Tizzani, A, Van Poppel, H: Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *European urology*, 58: 1-7; discussion 10-11, 2010.

53. Eifler, JB, Feng, Z, Lin, BM, Partin, MT, Humphreys, EB, Han, M, Epstein, JI, Walsh, PC, Trock, BJ, Partin, AW: An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU international*, 111: 22-29, 2013.
54. Walz, J, Joniau, S, Chun, FK, Isbarn, H, Jeldres, C, Yossepowitch, O, Chao-Yu, H, Klein, EA, Scardino, PT, Reuther, A, Poppel, HV, Graefen, M, Huland, H, Karakiewicz, PI: Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU international*, 107: 765-770, 2011.
55. Ahyai, SA, Zacharias, M, Isbarn, H, Steuber, T, Eichelberg, C, Kollermann, J, Fisch, M, Karakiewicz, PI, Huland, H, Graefen, M, Chun, FK: Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU international*, 106: 478-483, 2010.
56. Alkhateeb, SS, Alibhai, SM, Finelli, A, Fleshner, NE, Jewett, MA, Zlotta, AR, Trachtenberg, J: Does nerve-sparing radical prostatectomy increase the risk of positive surgical margins and biochemical progression? *Urology annals*, 2: 58-62, 2010.
57. Roder, MA, Thomsen, FB, Christensen, IJ, Toft, BG, Brasso, K, Vainer, B, Iversen, P: Risk factors associated with positive surgical margins following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Can nerve-sparing surgery increase the risk? *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2012.
58. Schlomm, T, Tennstedt, P, Huxhold, C, Steuber, T, Salomon, G, Michl, U, Heinzer, H, Hansen, J, Budaus, L, Steurer, S, Wittmer, C, Minner, S, Haese, A, Sauter, G, Graefen, M, Huland, H: Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *European urology*, 62: 333-340, 2012.
59. Frota, R, Stein, RJ, Turna, B, Kamoi, K, Lin, YC, Magi-Galluzzi, C, Aron, M, Gill, IS: Are prostate needle biopsies predictive of the laterality of significant cancer and positive surgical margins? *BJU international*, 104: 1599-1603, 2009.
60. Bulbul, MA, El-Hout, Y, Haddad, M, Tawil, A, Houjaij, A, Bou Diab, N, Darwish, O: Pathological correlation between needle biopsy and radical prostatectomy specimen in patients with localized prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 1: 264-266, 2007.
61. Ung, JO, San Francisco, IF, Regan, MM, DeWolf, WC, Olumi, AF: The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *The Journal of urology*, 169: 130-135, 2003.
62. Remzi, M, Fong, YK, Dobrovits, M, Anagnostou, T, Seitz, C, Waldert, M, Harik, M, Marihart, S, Marberger, M, Djavan, B: The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *The Journal of urology*, 174: 1256-1260; discussion 1260-1251; author reply 1261, 2005.
63. Lecuona, A, Heyns, CF: A prospective, randomized trial comparing the Vienna nomogram to an eight-core prostate biopsy protocol. *BJU international*, 108: 204-208, 2011.
64. Ouzaid, I, Xylinas, E, Campeggi, A, Hoznek, A, Vordos, D, Abbou, CC, Vacherot, F, Salomon, L, de la Taille, A, Ploussard, G: Contemporary pathologic characteristics and oncologic outcomes of prostate cancers missed by 6- and 12-core biopsy and diagnosed with a 21-core biopsy protocol. *World journal of urology*, 2011.
65. Jiang, J, Colli, J, El-Galley, R: A simple method for estimating the optimum number of prostate biopsy cores needed to maintain high cancer detection rates while

- minimizing unnecessary biopsy sampling. *Journal of endourology / Endourological Society*, 24: 143-147, 2010.
66. Sfakianos, JP, Thorner, DA, Dovirak, O, Weiss, JP, Karanikolas, NT: Optimizing prostate cancer detection during biopsy by standardizing the amount of tissue examined per core. *BJU international*, 108: 1578-1581, 2011.
67. Juan Escudero, JU, Ramirez Backhaus, M, Benedicto Redon, A, Ramos de Campos, M, Fabuel Deltoro, M, Navalon Verdejo, P, Marques Vidal, E: Use of a barbed suture for the urethro-vesical anastomosis during the learning curve of the endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Archivos espanoles de urologia*, 65: 752-758, 2012.
68. Zorn, KC, Wille, MA, Thong, AE, Katz, MH, Shikanov, SA, Razmaria, A, Gofrit, ON, Zagaja, GP, Shalhav, AL: Continued improvement of perioperative, pathological and continence outcomes during 700 robot-assisted radical prostatectomies. *The Canadian journal of urology*, 16: 4742-4749; discussion 4749, 2009.
69. Sooriakumaran, P, John, M, Wiklund, P, Lee, D, Nilsson, A, Tewari, AK: Learning curve for robotic assisted laparoscopic prostatectomy: a multi-institutional study of 3794 patients. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 63: 191-198, 2011.
70. Salomon, L, Anastasiadis, AG, Antiphon, P, Levrel, O, Saint, F, De La Taille, A, Cicco, A, Vordos, D, Hoznek, A, Chopin, D, Abbou, CC: Prognostic consequences of the location of positive surgical margins in organ-confined prostate cancer. *Urologia internationalis*, 70: 291-296, 2003.

8. Dank

Hier möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Ohlmann herzlich danken. Die Betreuung der Arbeit war jederzeit gut. Man konnte sie immer ansprechen und erreichen, sie haben mich immer unterstützt und geduldig jede Frage beantwortet. Das ist genau wie man es sich gute Betreuung vorstellt.

Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Eltern. Nur durch eure Unterstützung war es möglich einen Traum zu leben. Ich bin dankbar für die Chance einen tollen Beruf auszuüben und hoffe, dass ich in Zukunft etwas zurückgeben kann für das was mir ermöglicht wurde.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Schunk, Stefan
Rixdorfer Straße 10
66424 Erbach

Mobil: +49 171 4868113

E-Mail: schunkstefan@gmx.de

geboren am 28.12.1983 in Trier

Familienstand: ledig

Studium

01.10.2007 – 06/2014: Universität des Saarlandes
Medizin

Berufstätigkeit

2006 – 30.09.2007: DRK KV Bitburg-Prüm
Rettungsassistent
Seit 09/2014: Assistenzarzt Nephrologie an der Universität
des Saarlandes

Berufsausbildung

2004 – 2006 DRK Bildungsinstitut für Rettungsdienst
Mainz
Rettungsassistent

Zivildienst

01.04.2003 – 31.01.2004 DRK KV Bitburg-Prüm
Rettungssanitäter

Schulbildung

1994 – 2003 Privates St. Josef Gymnasium, Biesdorf
Abschluss: Abitur

1990 – 1994 Grundschule St. Matthias, Bitburg

Kenntnisse und Fähigkeiten

Sprachen

Deutsch, Muttersprache

Englisch, Grundkenntnisse

Französisch, Grundkenntnisse

EDV

Microsoft-Office

Grundkenntnisse,

SPSS

Grundkenntnisse

Mitgliedschaften

Ehrenamtliches Mitglied im DRK Ortsverein Bitburg

Homburg, den 06.11.2014