

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR UROLOGIE
PROF. DR. MED. MAXIMILIAN BURGER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

Klinischer Stellenwert einer postoperativen Leukozytose nach
roboterassistierter radikaler Prostatektomie und Assoziation mit
intraoperativen und histopathologischen Parametern

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Amr Ahmed

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Matthias May

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Nerlich

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2016

-Gewidmet meinen Eltern in ewiger Dankbarkeit-

„Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.“

Aristoteles (384 – 322 v. Chr.)

INHALTSVERZEICHNIS

1. WISSENSCHAFTLICHE ORIGINALARBEIT	Seite 6
1.1. Publikationsverzeichnis des Doktoranden zu dieser Arbeit	Seite 6
1.2. Kopie der angenommenen Originalarbeit	Seite 7
2. DARSTELLUNG DER DISSERTATION	Seite 13
2.1. Zusammenfassung der Promotionsarbeit	Seite 13
2.2. Einleitung und Fragestellung des wissenschaftlichen Projektes	Seite 14
2.3. Material und Methoden	Seite 15
2.4. Ergebnisse der Promotionsarbeit	Seite 17
2.5. Diskussion der Ergebnisse	Seite 18
2.6. Schlussfolgerungen	Seite 20
2.7. Tabellen und Abbildungen	Seite 21
2.8. Literaturverzeichnis	Seite 28
3. ANHANG	Seite 30
3.1. Lebenslauf	Seite 30
3.2. Erklärung	Seite 31
3.3. Danksagung	Seite 32

1. Wissenschaftliche Originalarbeit

1.1. Publikationsverzeichnis des Doktoranden zu dieser Arbeit

- A-** Influence of body mass index on histopathological and intraoperative criteria in a consecutive series of patients after robotic-assisted radical prostatectomy. Gilfrich C, Haferkamp A, Brookman-May S, **Ahmed A**, Peter J, Eckerl M, Schäfer C, Lebentrau S, May M. Aktuelle Urol. 2014 Nov;45(6):464-9.
- B-** Postoperative leukocytosis after robotic-assisted radical prostatectomy is not associated with perioperative outcome and histopathological findings. **Ahmed A**, Eckerl M, Bründl J, Peter J, Lebentrau S, Brookman-May S, Fritsche HM, Burger M, May M, Gilfrich C. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015 Oct;25(10):808-13.

1.2. Kopie der angenommenen Originalarbeit mit Erstautorenschaft des Doktoranden

Die als Dissertation eingereichte Arbeit wurde unter dem Titel „Postoperative leukocytosis after robotic-assisted radical prostatectomy is not associated with perioperative outcome and histopathological findings“ im international anerkannten „Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques“ (Impact-Factor: 1,34) als Vollpublikation angenommen. Auf den nachfolgenden Seiten wird diese Originalarbeit unter Erlaubnis der Herausgeber (Mary Ann Liebert, Inc. Publishers) und des Editor-in-Chief dieses Journals (Professor Daniel Smith, MD, Department of Surgery, Mayo Clinic, Jacksonville, FL) abgedruckt.

Postoperative Leukocytosis After Robotic-Assisted Radical Prostatectomy Is Not Associated with Perioperative Outcome and Histopathological Findings

Amr Ahmed, MD,¹ Michael Eckerl, MD,¹ Johannes Bründl, MD,² Julia Peter, MD,¹
 Steffen Lebentrau, MD,³ Sabine Brookman-May, MD,⁴ Hans-Martin Fritsche, MD,²
 Maximilian Burger, MD,² Matthias May, MD,^{1,*} and Christian Gilfrich, MD^{1,*}

Abstract

Introduction: Recently a retrospective study has been published describing a significant correlation of immediate postoperative leukocytosis (IPLC) and a favorable pathological Gleason score (pGS) in patients undergoing robotic-assisted radical prostatectomy (RARP). The aim of the present study was to prospectively validate these results on an external dataset.

Materials and Methods: In total, 346 patients undergoing RARP as first-line therapy for localized prostate cancer were included. Clinical and histopathological parameters, criteria of IPLC, and pGS were recorded prospectively. Potential association between IPLC and pGS was evaluated by univariate and multivariate analyses.

Results: IPLC was found in 77.2% ($n=267$) of all patients with a median leukocyte blood count (LBC) of $12.5 \times 10^9/\text{L}$ (interquartile range, $10.2\text{--}15 \times 10^9/\text{L}$). Of these, in 255 patients IPLC was found within the range of $10\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$, whereas an IPLC of $>20 \times 10^9/\text{L}$ was found in only 12 patients. Of the patients, 49.1%, 40.5%, and 10.4% presented with a pGS6, pGS7, and pGS8–10 tumor, respectively. There was neither a univariate nor a multivariate correlation between IPLC and pGS. Furthermore, no significant correlation could be detected between IPLC and other clinical, intraoperative, or histopathological criteria. In 175 (66%) patients with IPLC normal LBC levels were measured on postoperative Day 4.

Conclusions: IPLC was not associated with more favorable tumor biology (lower pGS, better tumor stage) and not influenced by patient conditions (age, body mass index, American Society of Anesthesiologists score, smoking) or intraoperative parameters (blood loss, operating time, surgeon). In addition, there was no significant correlation with serious complications (Clavien–Dindo Grade 3a/b) within a period of 90 days.

Introduction

TO DATE, RADICAL PROSTATECTOMY is the most common therapeutic intervention in patients with organ-confined prostate cancer (PCA) and a remaining life expectancy of more than 10 years.¹ Robotic-assisted radical prostatectomy (RARP) was first performed in 2000.² After standardization by Menon et al.³ (the Vatikutti technique), RARP now represents the current standard in surgical therapy for localized PCA in the United States.⁴ Nonetheless, due to the lack of

long-term experience with RARP there is still a need to gather all observations made both during surgical treatment and in medium- or long-term postoperative follow-up.^{5,6}

Basically, concerning postoperative leukocytosis, we need to distinguish between a complication caused by systemic inflammatory response and a physiologically induced host response by cytokines.⁷ In a study by Anderson et al.,⁸ of 50 laparoscopic urological procedures (42% of these were radical prostatectomies) performed without any complications, immediate postoperative leukocytosis (IPLC) occurred in

¹Department of Urology, St. Elisabeth-Klinikum Straubing, Straubing, Germany.

²Department of Urology, University of Regensburg, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Germany.

³Department of Urology, Ruppiner Kliniken Neuruppin, Neuruppin, Germany.

⁴Department of Urology, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany.

*The last two authors have contributed equally to senior authorship.

36%. Recently Patel et al.⁹ reported the results of a retrospective study including 768 patients undergoing RARP and found that IPLC varied significantly depending on race, with a lower frequency in African American patients. Additionally, IPLC was less frequent in patients with a pathological Gleason score (pGS) of 8–10.⁹ Unfortunately, the authors did not provide any data regarding frequency of IPLC after RARP. Moreover, correlation between IPLC and either intraoperative parameters (e.g., blood loss and time of surgery) or complications in short-term follow-up has not been analyzed.¹⁰

To address these questions, we aimed at proving three hypotheses using a prospective study design: (1) IPLC may suggest favorable tumor biology, (2) IPLC is associated with certain intraoperative parameters like “higher blood loss” and “longer operating time,” and (3) IPLC is not associated with a higher rate of serious complications (according to Clavien–Dindo classification).

Materials and Methods

In total, 346 white patients were enrolled in the present study, based on a prospective dataset including all patients undergoing primary RARP for localized PCA at the Department of Urology, St. Elisabeth-Klinikum Straubing, Straubing, Germany between 2008 and 2013. RARP or open radical prostatectomy was offered to each patient. Except for absolute contraindications of RARP (not allowing for extreme Trendelenburg position), no other exclusion criteria were defined.^{5,11} Clinical and pathological data were collected after informal consent was obtained according to the local ethical committee.

RARP was performed using a transperitoneal approach including regional lymph node dissection by two surgeons with different expertise in robotic surgery. Conversion to open surgery was not performed in the study cohort. Perioperative intravenous antibiotic prophylaxis was standardized taking into account individually known allergies (usually cefuroxime in three dosages of 1.5 g, with first application directly before RARP).¹¹

Leukocyte blood count (LBC), platelet count, and C-reactive protein were recorded in all patients at three different time points: (1) 1 day before RARP (d−1), (2) on the day of surgery immediately after RARP (d0) and (3) on the third or fourth postoperative day (d3–4). The following clinical and histopathological parameters were recorded: age, body mass index, American Society of Anesthesiologists physical status, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, active smoker status, prostate-specific antigen level, clinical tumor stage, biopsy Gleason score, surgeon, operating time (incision–suture time), intraoperative blood loss, intraoperative complications (occurrence of unforeseen organ injury), nerve-sparing surgery, number of lymph nodes removed, pGS, and surgical margins. Histopathological assessment of RARP specimens was performed at one pathological institute and reviewed by a senior pathologist with uropathological expertise (Dr. Werner Mohren, Pathology Institute of St. Elisabeth Hospital Straubing). Furthermore, the 90-day complication rate was evaluated according Clavien–Dindo classification during standardized follow-up.¹⁰

Serum parameters were recorded as metric absolute values (interval scaled) and categorized by means of specific normal

values (NVs): NV, >NV up to 2× NV-upper limit, and >2× NV-upper limit. For LBC, platelet count, and C-reactive protein, the upper limit of NV was set at $10 \times 10^9/L$, $350 \times 10^9/L$, and 10 mg/L, respectively.¹² Medians and interquartile ranges were generated for continuously coded variables, and frequency and proportion were used for categorical variables. Mann–Whitney and chi-squared tests were used to assess differences in medians and proportions, respectively. Between the categorically distributed and metrically measured serum parameters at time point d0 and various previously categorized respective metric study criteria, bivariate correlations were calculated according to Spearman rank correlation coefficient (Spearman ρ). Spearman ρ presents a dimensionless number with a range between −1 and 1 ($\rho < 0$ and $\rho > 0$ show a negative and a positive correlation, respectively).

Finally, a multivariate logistic regression model (MLRM) was generated to examine the independent influence of various criteria on IPLC. LBC as a dependent variable and end point (EP) for the MLRM was categorized based on two dichotomizations: (1) EP1, leukocytosis at time d0 versus any other option; and (2) EP2, leukocytosis at d0 and d3–4 versus any other option. The quality of the adjustment of MLRM was assessed by the likelihood function; the reproduced coefficient of determination R^2 after Nagelkerke expresses the proportion of variance that is explained by logistic regression. In other words, the R^2 coefficient acts as a surrogate for the performance of the MLRM. By development of the MLRM, a R^2 of 0.35 was at least provided (claim, $R^2 \geq 0.35$). The influence of various independent variables on the dependent variable was represented by odds ratio and 95% confidence intervals. Internal validity of individual variables in the MLRM was examined by the bootstrap technique (with 1000 resamples). The difference between the coefficients in the original sample and bootstrap samples as reflected by the slope index is the measure for the amount of optimism. Normally, slope values range from 0 and 1. A slope value of 1 indicates no optimism. The slope index was used as a shrinkage method by multiplying coefficients with this slope index to correct for optimism.

Statistical analysis was performed using SPSS version 21 software (2011 release; IBM Corp., Armonk, NY). Values of $P < .05$ were considered statistically significant.

Results

LBC, platelet count, and C-reactive protein values of all 346 patients are displayed for the different time points (Figs. 1–3). IPLC was evident in 77.2% ($n = 267$) of the patients after RARP at time point d0, whereas 22.8% ($n = 79$), 73.7% ($n = 255$), and 3.5% ($n = 12$) showed no leukocytosis, leukocytosis within $\leq 2 \times$ NV-upper limit, and $>2 \times$ NV-upper limit, respectively. Clinical and histopathological parameters are shown in Table 1. pGS6, pGS7, and pGS8–10 tumors were found in 49.1%, 40.5%, and 10.4% of the patients, respectively. Positive surgical margins were detected in 28.9% ($n = 100$) of the patients.

There were no significant correlations between LBC, platelet count, or C-reactive protein values and one of the clinical or histopathological parameters at any time point. In particular, no significant correlation was found between LBC (d0) and biopsy Gleason score (for metric, $\rho = -0.044$, $P = .419$; for categorical, $\rho = -0.088$, $P = .103$) or pGS (for metric,

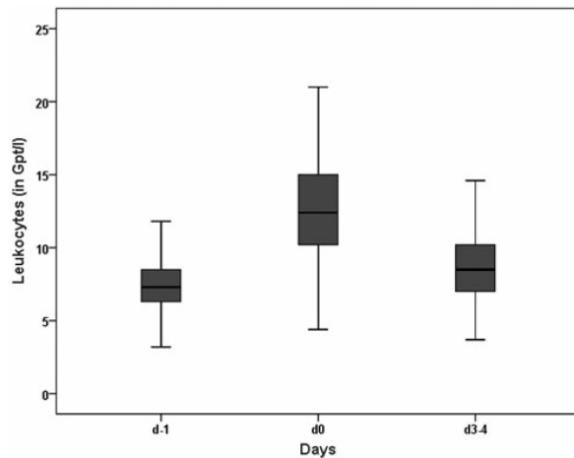


FIG. 1. Boxplot of white blood cell count in venous blood at three time points: (1) 1 day before robotic-assisted radical prostatectomy (d-1), (2) on the day of robotic-assisted radical prostatectomy immediately after surgery (d0), and (3) on Day 3 or 4 after robotic-assisted radical prostatectomy (d3-4). Median (interquartile range) values are as follows: d-1, $7.3 (6.3-8.6) \times 10^9/\text{L}$; d0, $12.5 (10.2-15) \times 10^9/\text{L}$; and d3-4, $8.5 (7-10.3) \times 10^9/\text{L}$. Gpt, $\times 10^9$.

$\rho = -0.016$, $P = .773$; for categorical, $\rho = -0.039$, $P = .467$ (Table 1). Correlations of further study parameters and LBC (d0) are also displayed in Table 1. Metric LBC did not differ by means of pGS at any time point ($p > 0.05$) (Fig. 4).

The influence of several clinical and histopathological parameters on the different predefined EPs related to perioperative leukocytosis was examined in two independent

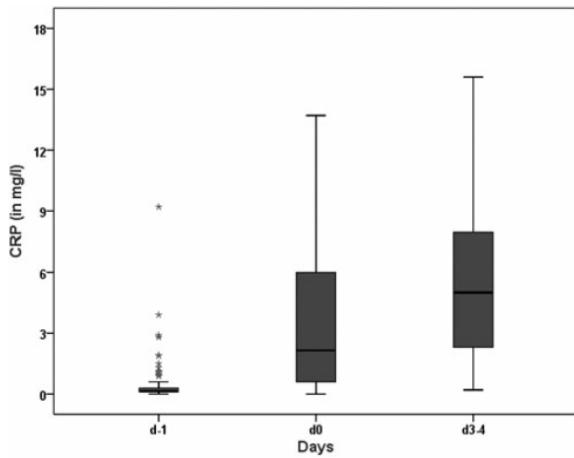


FIG. 3. Boxplot of C-reactive protein (CRP) level in venous blood at three time points: (1) 1 day before robotic-assisted radical prostatectomy (d-1), (2) on the day of robotic-assisted radical prostatectomy immediately after surgery (d0), and (3) on Day 3 or 4 after robotic-assisted radical prostatectomy (d3-4). Median (interquartile range) values are as follows: d-1, $0.1 (0.1-0.3) \text{ mg/L}$; d0, $2.2 (0.6-6.0) \text{ mg/L}$; and d3-4, $5 (2.3-8) \text{ mg/L}$.

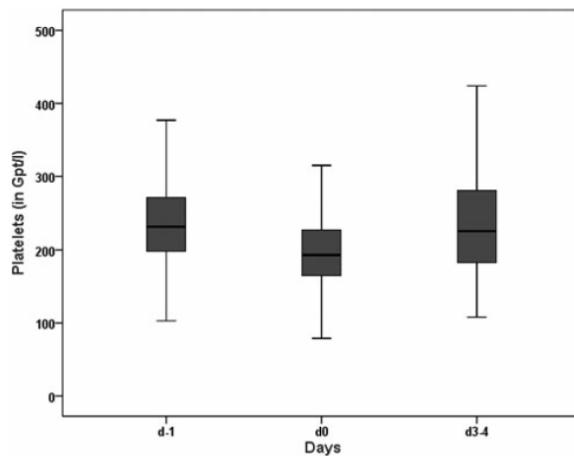


FIG. 2. Boxplot of platelet count in venous blood at three time points: (1) 1 day before robotic-assisted radical prostatectomy (d-1), (2) on the day of robotic-assisted radical prostatectomy immediately after surgery (d0), and (3) on Day 3 or 4 after robotic-assisted radical prostatectomy (d3-4). Median (interquartile range) values are as follows: d-1, $231 (198-271) \times 10^9/\text{L}$; d0, $195 (165-227) \times 10^9/\text{L}$; and d3-4, $230 (185-294) \times 10^9/\text{L}$. Gpt, $\times 10^9$.

MLRMs (Table 2). pGS did not influence either EP1 or EP2. Also, all further histopathological and intraoperative parameters did not significantly impact these two EPs. In addition, for both EP1 and EP2 no independent correlation between perioperative leukocytosis and postoperative complication rate (defined by dichotomized Clavien-Dindo classification, Grade 0–2 versus 3a/b) was observed (Table 2). Odds ratios calculated in the two independent MLRMs are bootstrap corrected and thereby confirmed to be internally valid with slope indices exceeding 0.93.

Discussion

The purpose of the present study was to validate recently published data suggesting a potential correlation between perioperative leukocytosis and pGS in patients undergoing RARP. Recently, Patel et al.⁹ showed that the presence of IPLC correlated with pGS and race based on a retrospective dataset including 768 RARP patients. This investigators demonstrated that patients with IPLC had a lower pGS and more often belonged to the white and Hispanic race. Because patients belonging to different races did not differ with regard to pGS ($P = .652$), the correlation of IPLC with these two parameters was independent.⁹ With the present study we aimed at proving three hypotheses based on a prospective dataset of a homogeneous group of 346 white patients undergoing RARP for biopsy-proven localized PCA. In summary, our results conclude that IPLC, which was present in 77% of the study patients, (1) was not associated with a more favorable tumor biology (pGS), (2) was not influenced by intraoperative parameters (e.g., loss of blood, surgical time, surgeon), and (3) was not an early sign indicating serious adverse events (Clavien-Dindo Grade 3a/b) (Tables 1 and 2). Therefore the clinical benefit of a routine close monitoring of LBC after RARP needs to be questioned.

TABLE 1. BASELINE DEMOGRAPHIC AND TUMOR CHARACTERISTICS

Study criteria	Study group (n=346)	Metric	White blood cell count at d0	
			Categorical (n=79 versus n=255 versus n=12)	
Age (years) [mean (IQR)]	65.2 (59.3–70.2)	$\rho = -0.128; P = .018$	$\rho = -0.070; P = .192$	
BMI (kg/m ²) [mean (IQR)]	26.9 (25.2–29.1)	$\rho = 0.039; P = .465$	$\rho = 0.016; P = .768$	
ASA physical status				
1–2	274 (79.2%)	$\rho = -0.089; P = .100$	$\rho = -0.043; P = .422$	
3	72 (20.8%)			
ECOG performance status				
0	300 (86.7%)	$\rho = -0.093; P = .083$	$\rho = -0.068; P = .205$	
1	46 (13.3%)			
Smoking status				
Nonsmoker	298 (86.1%)	$\rho = 0.100; P = .063$	$\rho = 0.081; P = .135$	
Smoker	48 (13.9%)			
PSA value (ng/mL) [mean (IQR)]	8.1 (5.5–12.1)	$\rho = -0.034; P = .523$	$\rho = -0.096; P = .076$	
cT stage				
cT1a–c	224 (64.7%)	$\rho = -0.013; P = .804$	$\rho = 0.061; P = .255$	
cT2	115 (33.2%)			
cT3	7 (2.1%)			
Biopsy Gleason score				
6	222 (64.2%)	$\rho = -0.044; P = .419$	$\rho = -0.088; P = .103$	
7	94 (27.2%)			
8–10	30 (8.6%)			
Operating surgeon				
1	266 (76.9%)	$\rho = 0.035; P = .511$	$\rho = 0.008; P = .876$	
2	80 (23.1%)			
Operating time (minutes) [mean (IQR)]	224 (200–254)	$\rho = 0.041; P = .442$	$\rho = 0.024; P = .659$	
Blood loss (mL) [mean (IQR)]	200 (120–300)	$\rho = -0.021; P = .703$	$\rho = 0.024; P = .656$	
Number of lymph nodes removed [mean (IQR)]	12 (8–16)	$\rho = 0.018; P = .734$	$\rho = -0.039; P = .472$	
Intraoperative organ injury	3 (0.9%)	$\rho = -0.080; P = .138$	$\rho = -0.028; P = .605$	
Nerve-sparing RARP	233 (67.3%)	$\rho = 0.098; P = .069$	$\rho = 0.085; P = .116$	
pT stage				
pT2	205 (59.2%)	$\rho = 0.041; P = .446$	$\rho = -0.001; P = .984$	
pT3	138 (39.9%)			
pT4a	3 (0.9%)			
pN stage				
pN0	329 (95.1%)	$\rho = -0.033; P = .542$	$\rho = -0.030; P = .582$	
pN1	17 (4.9%)			
Pathological Gleason score				
6	170 (49.1%)	$\rho = -0.016; P = .773$	$\rho = -0.039; P = .467$	
7	140 (40.5%)			
8–10	36 (10.4%)			
Surgical margin				
Negative	246 (71.1%)	$\rho = -0.067; P = .213$	$\rho = -0.048; P = .376$	
Positive	100 (28.9%)			
Clavien–Dindo Grade after 90 days ^a				
0–2	320 (92.5%)	$\rho = 0.024; P = .661$	$\rho = 0.040; P = .458$	
3a/b	26 (7.5%)			

Parameters were correlated with the metric white blood cell count at time point d0 (on the day of robotic-assisted radical prostatectomy [RARP] immediately after surgery) and the categorized white blood cell count at point d0 (no immediate postoperative leukocytosis versus immediate postoperative leukocytosis $\leq 2\times$ normal values versus immediate postoperative leukocytosis $>2\times$ normal values).

^aNo Grade 4 and 5 complications according to Clavien–Dindo classification were recorded.

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IQR, interquartile range; PSA, prostate-specific antigen.

Nevertheless, there is significant research activity around the possible prognostic relevance of various systemic inflammatory parameters in different tumor entities.^{13–17} Increased attention is given to the fraction of neutrophils, which normally represent between 50% and 70% of leukocytes.^{15–17}

Neutrophils play a key role in the immune response (“host defense”) against invading microorganisms. Beyond this aspect there is robust evidence that tumor-associated neutrophils interfere with tumor biology in various cancer types (such as, e.g., PCA). Tumor-associated neutrophils are

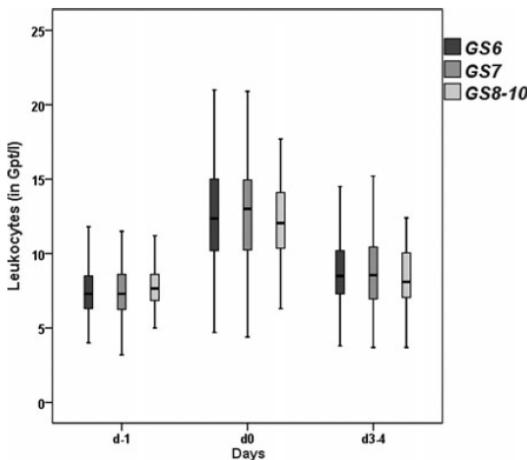


FIG. 4. Boxplot of white blood cell count in venous blood at three time points: (1) 1 day before robotic-assisted radical prostatectomy (d-1), (2) on the day of robotic-assisted radical prostatectomy immediately after surgery (d0), and (3) on Day 3 or 4 after robotic-assisted radical prostatectomy (d3–4) according to pathological Gleason score (GS) of GS6, GS7, and GS8–10. Gpt, $\times 10^9$.

supposed to invade tumor tissue under the influence of chemokines, cytokines, and cell adhesion molecules and thus change the specific microenvironment.¹⁵ However, because an exact characterization of tumor-associated neutrophils and their function is still lacking to date, it remains unclear

whether tumor-associated neutrophils facilitate an antitumor effect (N1 phenotype) or whether they enhance tumor growth by suppressing the antitumor immune response (N2 phenotype) mediated by the tumor's own growth signals (e.g., transforming growth factor- β). Based on current evidence, in PCA patients a higher fraction of neutrophils (measured as neutrophil/lymphocyte ratio) seems to be associated with more aggressive tumor biology and worse tumor-specific survival independent of tumor stage.

Such tumor-induced immune mechanisms need to be distinguished from the common perioperative leukocytosis, which can be interpreted as a physiological host response mediated by cytokines.^{7,8,18,19} In the present cohort of patients undergoing RARP, IPLC was found in 9.5% ($n=33$), 77.2% ($n=267$), and 28.6% of patients ($n=99$) at d-1, d0, and d3–4, respectively, without any association with a more aggressive tumor biology (Figs. 1 and 4).

Our study is not devoid of limitations, which should be taken into account for interpretation of the results. We did not address tumor-specific recurrence and mortality rates as EPs potentially better reflecting the prognostic impact of IPLC. Furthermore, no differential leukocyte counts (hemograms) were assessed, and therefore the significance of the neutrophil fraction could not be investigated. In addition to that, 29% of the patients presented with increased leukocyte counts on d3–4, but further follow-up data regarding normalization of LBC were not available, and hence we cannot estimate the time interval until normalization of this parameter in this subgroup. Moreover, because the study was European based and the study cohort comprised white patients undergoing RARP only, we cannot estimate effects of IPLC

TABLE 2. MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION MODEL TO EXAMINE THE INDEPENDENT INFLUENCE OF VARIOUS PARAMETERS ON TWO DEFINED END POINTS

Study criteria	OR (95% CI); P	
	EP1 (n=267) versus AOO (n=79)	EP2 (n=92) versus AAO (n=254)
Age >median (reference \leq median)	1.11 (0.65–1.92); $P=.702$	0.85 (0.52–1.38); $P=.507$
BMI >median (reference \leq median)	0.76 (0.44–1.33); $P=.339$	Not included
ASA physical status 3 (reference 1–2)	0.85 (0.45–1.59); $P=.603$	0.61 (0.35–1.07); $P=.086$
ECOG performance status 1 (reference 0)	0.78 (0.34–1.81); $P=.565$	Not included
Smoker (reference nonsmoker)	1.16 (0.53–2.53); $P=.715$	Not included
PSA >median (reference \leq Median)	0.70 (0.40–1.21); $P=.199$	Not included
cT2–3 stage (reference cT1a–c)	1.05 (0.61–1.82); $P=.857$	Not included
Operating surgeon 2 (reference surgeon 1)	1.81 (0.96–3.40); $P=.065$	0.94 (0.55–1.58); $P=.804$
Operating time >median (reference \leq median)	1.21 (0.69–2.11); $P=.503$	1.19 (0.72–1.96); $P=.492$
Blood loss >median (reference \leq median)	1.39 (0.78–2.49); $P=.263$	Not included
Number of lymph nodes >median (reference \leq median)	0.67 (0.39–1.13); $P=.130$	0.92 (0.56–1.49); $P=.721$
Intraoperative organ injury (reference no)	0.51 (0.03–7.65); $P=.624$	2.01 (0.16–24.96); $P=.587$
Nerve-sparing RARP (reference no)	1.65 (0.97–2.81); $P=.065$	Not included
pT3/4a stage (reference pT2)	1.20 (0.62–2.33); $P=.586$	1.06 (0.64–1.75); $P=.824$
pN1 stage (reference pN0)	0.72 (0.23–2.25); $P=.576$	Not included
pGS (categorized as 8–10 versus 7 versus 6) ^a	1.30 (0.83–2.03); $P=.247$	0.78 (0.52–1.16); $P=.219$
Positive surgical margins (reference negative)	0.63 (0.33–1.21); $P=.169$	Not included
Clavien–Dindo Grade 3a/b (reference 0–2)	2.03 (0.60–6.83); $P=.254$	1.34 (0.53–3.38); $P=.534$

End points were as follows: (1) EP1, leukocytosis at time d0 (on the day of robotic-assisted radical prostatectomy [RARP] immediately after surgery) versus any other option (AOO); and (2) EP2, leukocytosis at d0 and d3–4 (on Day 3 or 4 after RARP) versus AOO. For EP1, 267 events were recorded, hence, all 18 parameters were included in this model ($R^2=0.403$). For EP2, only 92 events were recorded; therefore the number of variables was reduced to 9 ($R^2=0.374$).

^aDue to high collinearity between the biopsy Gleason score and the pathological Gleason-Score (pGS), only pGS was included in this model.

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; OR, odds ratio; PSA, prostate-specific antigen.

on tumor biologic and functional outcome in comparison with different ethnicities or with patients undergoing open radical prostatectomy.^{9,20} The strengths of the present study are its homogeneous study population in a prospectively assessed dataset. In addition to that, the impact of two surgeons with different levels of expertise in robotic surgery was evaluated.^{11,21}

Conclusions

In patients undergoing primary RARP for PCA, IPLC was not associated with a more favorable tumor biology (lower pGS, better tumor stage), was not influenced by patient conditions (age, body mass index, American Society of Anesthesiologists score, and smoking) or intraoperative parameters (blood loss, operating time, surgeon), and did not predict the occurrence of serious complications (Clavien-Dindo Grade 3a/b) within a period of 90 days. Hence, routine assessment of LBC in the postoperative setting after RARP is not required in clinically uneventful patients. Further studies addressing this topic should integrate assessment of differential blood counts and cytokines to better understand the underlying physiological and tumor biology-dependent processes of perioperative leukocytosis after RARP.

Acknowledgments

We thank Mrs. Stefanie Wolf (study coordinator at the Oncology Center, St. Elisabeth Hospital, Straubing, Germany) for maintaining the prospective RARP database and Dr. Werner Mohren (Pathology Institute of St. Elisabeth Hospital) for pathological evaluation.

Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124–137.
- Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408–410.
- Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: Establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 2002;168:945–949.
- Liss MA, Lusch A, Morales B, et al. Robot-assisted radical prostatectomy: 5-year oncological and biochemical outcomes. *J Urol* 2012;188:2205–2210.
- Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: Recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012;62:368–381.
- Rassweiler J, Laguna P, Chlosta P, et al. ESUT expert group on laparoscopy proposes uniform terminology during radical prostatectomy: We need to speak the same language. *Eur Urol* 2013;64:97–100.
- Miyake H, Kawabata G, Gotoh A, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopy and open surgery in the field of urology by measurement of humoral mediators. *Int J Urol* 2002;9:329–333.
- Anderson JK, Matsumoto ED, Abdel-Aziz K, Svatek R, Cadeddu JA. Serum laboratory values following uncomplicated laparoscopic urological surgery. *J Urol* 2006;175:167–169.
- Patel T, Wambi C, Berg WT, Bergman A, Shapiro EY, Badani KK. Characterization of perioperative leukocytosis in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy: Effects of Gleason score and race. *J Endourol* 2013;27:1463–1467.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
- Gilfrich C, Brookman-May S, May M, Lebentrau S. Die roboterassistierte radikale Prostatektomie. *Urol Scan* 2014;1:49–68.
- Martin H, Langenhan K, Huth M, Sauer I, Weisbrich C. Clinical laboratory diagnosis and aging. 3: Evaluation of a study of aging—Complete blood and urine status. *Z Gerontol Geriatr* 2001;34:183–191.
- Garelli S, Valbonesi M, Schieppati G, Banfi L. Defective function of granulocytes in patients with cancer. *Tumori* 1981;67:415–423.
- Terakawa T, Miyake H, Kanomata N, Kumano M, Takenaka A, Fujisawao M. Inverse association between histologic inflammation in needle biopsy specimens and prostate cancer in men with serum PSA of 10–50 ng/mL. *Urology* 2008;72:1194–1197.
- Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: Friend or foe? *Carcinogenesis* 2012;33:949–955.
- Shafique K, Proctor MJ, McMillan DC, Qureshi K, Leung H, Morrison DS. Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: Evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:195–201.
- Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:317–324.
- Bobocea AC, Trandafir B, Bolca C, Cordos I. Minimally invasive surgery in cancer. Immunological response. *Chirurgia (Bucur)* 2012;10:154–157.
- Natsume T, Kawahira H, Hayashi H, et al. Low peritoneal and systemic inflammatory response after laparoscopy-assisted gastrectomy compared to open gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2011;58:659–662.
- Narita S, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. Comparison of surgical stress in patients undergoing open versus laparoscopic radical prostatectomy by measuring perioperative serum cytokine levels. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:33–37.
- Di Gioia RF, Rubinstein M, Velasque L, Rubinstein I. Impact of a low-volume laparoscopic radical prostatectomy learning curve on perioperative outcomes: Is it acceptable? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:841–848.

Address correspondence to:

*Matthias May, MD
Department of Urology
St. Elisabeth-Hospital Straubing
Straubing
Germany*

E-mail: matthias.may@klinikum-straubing.de

2. DARSTELLUNG DER DISSERTATION

2.1. Zusammenfassung

Einleitung. Aktuell wurde eine retrospektive Arbeit publiziert, die bei Patienten mit roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) eine signifikante Korrelation zwischen einer unmittelbar postoperativen Leukozytose (UPLZ, Abnahme direkt nach der OP) und einem günstigem pathologischen Gleason Score (pGS) nachwies. Das Ziel der Promotionsarbeit bestand darin, diese Studienergebnisse anhand eines externen Datensets zu validieren.

Methodik. 346 Patienten mit RARP als Primärtherapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms wurden erfasst. Neben weiteren klinischen und histopathologischen Parametern wurden von diesen Patienten die Kriterien UPLZ (pathologischer Grenzwert: >10 Gpt/l) und pGS prospektiv aufgezeichnet. Der potentielle Zusammenhang zwischen UPLZ und pGS wurde univariat und multivariat geprüft.

Ergebnisse. Bei 77,2% (n=267) der Patienten war eine UPLZ nachweisbar, der mediane unmittelbar postoperative Leukozytenwert lag in der gesamten Studiengruppe bei 12,5 Gpt/l (Interquartilsabstand: 10,2-15). Von den 267 Patienten mit UPLZ waren 255 im Bereich >10-20 Gpt/l und nur 12 im Bereich >20 Gpt/l. 49,1%, 40,5% und 10,4% der Patienten wiesen einen pGS 6, pGS7 bzw. pGS 8-10 auf. Es bestand weder univariat noch multivariat ein Zusammenhang zwischen einer UPLZ und dem pGS. Des Weiteren konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der UPLZ und anderen klinischen, intraoperativen oder histopathologischen Kriterien gefunden werden. Bei 175 der 267 (66%) Patienten mit UPLZ waren am 3.-4. postoperativen Tag wieder Leukozytenwerte im Normbereich nachweisbar.

Schlussfolgerungen. Eine UPLZ war nicht mit einer günstigeren Tumorbiologie (niedriger GS, bessere Tumorstadien) assoziiert, wurde nicht durch patienteneigene (Alter, Body-Mass-Index, ASA-Score, Raucherstatus) oder intraoperative Kriterien (Blutverlust, OP-Zeit, Operateur) beeinflusst und stellte auch keinen frühen Hinweis auf eine gravierende Komplikation (Clavien-Dindo-Grad 3a/b) im 90 Tages-Zeitraum dar.

2.2. Einleitung und Fragestellung des wissenschaftlichen Projektes

Die radikale Prostatektomie ist die häufigste therapeutische Intervention bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (PCA) und einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren [1]. Die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP) mit dem da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) wurde erstmals im Jahr 2000 durch J. Binder in Frankfurt am Main (Deutschland) durchgeführt [2]. Nach Standardisierung des Eingriffs durch Menon et al. („Vattikuti-Technik“) fand dieses Verfahren international eine rasche Verbreitung, so dass in den USA die RARP als der neue Standard in der operativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (PCA) angesehen werden darf [3,4]. Die somit erst seit etwas mehr als einem Jahrzehnt verfügbare RARP ist eine sehr „junge“ Operationsmethode und hinsichtlich mehrerer technischer Aspekte mit der konventionell-laparoskopischen Operation vergleichbar, wobei sie jedoch die operativen Probleme komplexer laparoskopischer Prozeduren reduziert. Die fehlenden Langzeiterfahrungen mit der RARP machen es weiterhin erforderlich, alle Beobachtungen im unmittelbaren Operationsverlauf sowie im mittelfristigen als auch langfristigen postoperativen Follow-up zusammenzutragen [5,6].

Grundsätzlich muss bei einer postoperativen Leukozytose eine Komplikation mit entzündlicher Reaktion von dem physiologischen durch Zytokine induzierten „host response“ abgegrenzt werden [7]. In einer Studie von Anderson et al. an 50 komplikationsfreien laparoskopischen urologischen Eingriffen, von denen 21 (42%) eine Prostatektomie darstellten, war bei 36% der Patienten dieser Studiengruppe eine unmittelbar postoperative Leukozytose (UPLZ) nachweisbar [8]. Aktuell jedoch berichteten Patel et al. in einer retrospektiven Studie an 768 Patienten mit RARP, dass eine UPLZ invers mit der schwarzen Ethnie und mit dem Gleason-Score korrelierte [9]. Leider unterblieb in dieser Arbeit der Hinweis, wie häufig die Autoren die Leukozytose nach RARP beobachteten und auch, ob sie eine Korrelation mit intraoperativen Parametern (beispielsweise Blutverlust und Operationszeit) oder dem Outcome im Kurzzeitverlauf (Komplikationen graduiert nach Clavien-Dindo innerhalb von 90d [10]) feststellten.

Das Ziel der hier vorliegenden Promotionsarbeit bildete anhand einer unizentrischen prospektiv erstellten Datenbank aller konsekutiven Patienten mit primärer RARP des Zeitraumes 2008-2013 die Prüfung von drei Hypothesen: (1) eine UPLZ kann

Hinweis auf eine günstigere Tumorbiologie sein, (2) eine UPLZ kann durch die intraoperativen Parameter „ höherer Blutverlust“ und „ längere Operationszeit“ hervorgerufen werden und (3) eine UPLZ ist nicht mit einer höheren Komplikationsdichte assoziiert.

2.3. Material und Methoden

In Vorbereitung auf die Zertifizierung des PCA-Zentrums im St. Elisabeth Klinikum Straubing nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft wurde im August 2008 eine prospektive Datenbank angelegt, in der alle radikalen Prostatektomien konsekutiv nach vorher definierten Kriterien erfasst wurden. Im Rahmen der strukturierten Aufklärung wurde die Einverständniserklärung jedes Patienten über die Datenerfassung und wissenschaftliche Auswertung eingeholt. Patienten mit operativem Therapiewunsch wurden im Klinikum Straubing bei lokal begrenztem PCA sowohl die RARP als auch die offene retropubische Prostatektomie zur Wahl gestellt. Über die absoluten Kontraindikationen der RARP hinaus, die durch die extreme Trendelenburg-Position bedingt sind, wurden keine weiteren Kontraindikationen definiert [5,11]. Für die hier vorliegende Promotionsarbeit wurden nur hellhäutige Patienten (europide Rasse), bei denen eine RARP als Primärtherapie des PCA zwischen August 2008 und Dezember 2013 durchgeführt wurde, berücksichtigt. Die RARP erfolgte stets auf transperitonealem Zugangsweg, standardisiert wurde eine perioperative intravenöse Antibiotikaphylaxe unter Beachtung der patienteneigenen bekannten Allergien verabreicht (regulär Cefuroxim in drei Dosierungen je 1,5 g; erste Applikation zur Narkoseeinleitung) [11]. In dem genannten Zeitraum wurde ohne Konversion zur offenen OP bei 346 Patienten eine primäre RARP mit pelviner Lymphadenektomie durch insgesamt zwei Operateure mit unterschiedlicher Expertise in der roboterassistierten Chirurgie durchgeführt (Operateur 1 [Dr. med. Christian Gilfrich]: Expertise von >250 RARP zum Studienbeginn, Operateur 2 [PD Dr. med. Matthias May]: keine Erfahrung in der RARP zum Zeitpunkt des Studienstarts). Diese 346 Patienten bildeten die Studiengruppe dieser Analyse.

Für jeden Patienten wurden die Laborparameter Leukozyten, Thrombozyten und C-reaktives Protein (CRP) zu nachfolgenden drei Zeitpunkten prospektiv aufgezeichnet:

(1) einen Tag vor der RARP (d-1), (2) am OP-Tag unmittelbar nach der RARP (d0) und (3) am dritten bis vierten postoperativen Tag (d3-4). Die klinischen und histopathologischen Kriterien Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI), ASA (American Society of Anesthesiologists)-Physical Status, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance Status, aktiver Raucherstatus, prostataspezifisches Antigen (PSA), klinisches Tumorstadium, Biopsie-Gleason Score (bGS), Operateur, OP-Zeit (erfasst als Schnitt-Naht-Zeit), intraoperativer Blutverlust, intraoperative Komplikationen (nicht im Eingriff vorgesehene Organverletzungen), nerverhaltende OP-Technik, Anzahl der entfernten Lymphknoten, pathologisches Tumorstadium (pT), pathologischer Lymphknotenstatus (pN), pathologischer Gleason-Score (pGS) und Resektionsrand wurden ebenfalls prospektiv erfasst. Zudem wurde noch die 90-Tage-Komplikationsrate in der Klassifikation nach Clavien-Dindo aufgezeichnet [10]. Die histopathologischen Parameter der RARP wurden durchweg in einem zentralen Reviewboard unter Direktion eines Pathologen mit langjähriger uropathologischer Expertise erstellt (Dr. med. Werner Mohren). Zur Erfassung der 90-Tage-Komplikationsrate nach Clavien-Dindo diente ein strukturierter Nachsorgeplan. Die Laborparameter wurden als metrische Absolutwerte (intervallskaliert) aufgezeichnet und zusätzlich anhand der spezifischen Normalwerte (NW) kategorisiert (NW, >NW bis 2x NW-Obergrenze, >2x NW-Obergrenze). Für Leukozyten, Thrombozyten und CRP betragen die NW-Obergrenzen 10 Gpt/l, 350 Gpt/l bzw. 10 mg/l [12].

Die kontinuierlichen Variablen wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Zur Unterscheidung der Verteilung von kontinuierlichen Parametern wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Die Verteilung von kategorialen Variablen wurden anhand des Fisher's Exakt-Tests (2x2) oder des Pearson Chi²-Tests (>2x2) verglichen. Zwischen dem kategorial unterteilten und metrisch erfassten Laborparametern zum Zeitpunkt d0 und diversen anderen vorher kategorisierten bzw. metrischen Studienkriterien (siehe oben) wurden bivariate Korrelationen gemäß des Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho) berechnet. Spearman Rho (ρ) stellt hierbei eine dimensionslose Zahl mit einem Spektrum zwischen -1 und 1 dar. Unter Berücksichtigung der Ausrichtung der zu korrelierenden Variablen zeigt $\rho < 0$ bzw. $\rho > 0$ einen negativen respektive positiven Zusammenhang an. Schlussendlich wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell (MLRM) gebildet, welches den unabhängigen Einfluss verschiedener Kriterien auf die UPLZ prüfte. Der Leukozytenwert als abhängige Variable (Endpunkt/EP des MLRM) wurde

hierbei mit zwei verschiedenen Dichotomisierungen belegt: (1) EP1: Leukozytose zum Zeitpunkt d0 vs. jede andere Option und (2) EP2: Leukozytose zum Zeitpunkt d0 und d3-4 vs. jede andere Option. Die Güte der Anpassung des MLRM wurde mit der Likelihood-Funktion beurteilt, das nach Nagelkerke wiedergegebene Bestimmtheitsmaß R^2 drückt hingegen den Anteil der durch die logistische Regression erklärten Varianz aus (ideal: R^2 von 1, entspricht dann 100%). Mit anderen Worten fungiert das Bestimmtheitsmaß als Surrogat dafür, wie „fit“ das MLRM ist. Bei der Generierung des MLRM wurde zumindest ein R^2 von 0,35 vorausgesetzt (Forderung: $R^2 \geq 0,35$). Der Einfluss der verschiedenen unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable wird mit der Odds-Ratio (OR) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls dargestellt. Die interne Validität der einzelnen Variablen im MLRM wurde mittels der Bootstrap-Technik geprüft (anhand von 1000 Stichproben). Die hierbei nachweisbare Abweichung des finalen Regressionskoeffizienten wurde als Slope-Index (Minderungs-Index) berechnet und repräsentiert den Betrag der Überschätzung durch das MLRM. Normalerweise rangieren die Slope-Indizes zwischen 0 und 1, wobei ein Slope-Index von 1 eine Überschätzung ausschließt. Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS 20 (IBM Corporation 2011, Armonk, NY, USA). Die angegeben p-Werte sind stets zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

2.4. Ergebnisse der Arbeit

Die Leukozytenwerte, Thrombozytenwerte und CRP-Werte der 346 Patienten der Studiengruppe zu den definierten Zeitpunkten d-1, d0, d3-4 wurden in den **Abbildungen 1-3** dargestellt. Eine Leukozytose zum Zeitpunkt d0 war bei 77,2% ($n=267$) der Patienten nach RARP nachweisbar. Hierbei zeigten zu diesem Zeitpunkt 22,8% ($n=79$), 73,7% ($n=255$) und 3,5% ($n=12$) keine Leukozytose, eine Leukozytose $\leq 2 \times$ NW-Obergrenze bzw. $> 2 \times$ NW-Obergrenze. Die klinischen und histopathologischen Studienkriterien wurden in **Tabelle 1** dargestellt. 49,1%, 40,5% und 10,4% der Patienten wiesen einen pGS 6, pGS7 bzw. pGS 8-10 auf. Die R1-Rate betrug insgesamt 28,9% ($n=100$), wobei Patienten mit dem organbegrenzten Tumorstadium pT2 lediglich eine R1-Rate von 3,9% zeigten (8/205).

Zu keinem der drei Zeitpunkte gab es signifikante Korrelationen zwischen den Leukozytenwerten, Thrombozytenwerten bzw. CRP-Werten (jeweils metrisch und kategorial) mit einem der klinischen und histopathologischen Studienkriterien. Es bestand hierbei keine signifikante Korrelation zwischen den Leukozytenwerten zum Zeitpunkt d0 und dem bGS (metrisch: $\rho=-0,044$, $p=0,419$; kategorial: $\rho=-0,088$, $p=0,103$) oder mit dem pGS (metrisch: $\rho=-0,016$, $p=0,773$; kategorial: $\rho=-0,039$, $p=0,467$) (**Tabelle 1**). Die Korrelationen zwischen den Leukozytenwerten zum Zeitpunkt d0 und den weiteren Studienkriterien wurden in **Tabelle 1** dargestellt. Die metrischen Leukozytenwerte unterschieden sich zu keinem der drei verschiedenen Zeitpunkte anhand des pGS (stets $p>0,05$; **Abbildung 4**).

In zwei separaten MLRMs wurde der unabhängige Einfluss von verschiedenen klinischen und histopathologischen Studienkriterien auf die unterschiedlichen und vorher definierten Endpunkte einer perioperativen Leukozytose (siehe Material und Methode) geprüft (**Tabelle 2**). Die Variable pGS wies hierbei keinen unabhängigen Einfluss auf einen der beiden Endpunkte auf. Weitere histopathologische und auch intraoperative Kriterien übten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die zwei Endpunkte aus. Eine perioperative Leukozytose (definiert in zwei separaten Endpunkten) stellt kein Ereignis dar, für welches eine unabhängige Korrelation mit der postoperativen Komplikationsdichte (definiert als Clavien-Dindo-Grad, dichotomisiert in Grad 3a/b vs. Grad 0-2) besteht (**Tabelle 2**). Die errechneten Odds-Ratios der zwei MLRMs sind Bootstrap-korrigiert und intern valide, die Slope-Indizes betrugen stets $\geq 0,93$.

2.5. Diskussion der Ergebnisse

Die Studienrationale der Promotionsarbeit bestand in der validen Überprüfung des potentiellen Zusammenhangs einer perioperativen Leukozytose bei Patienten mit RARP und dem pGS. In einer aktuellen Arbeit konnten Patel et al. anhand eines retrospektiven Datensets von 768 Patienten mit RARP zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen einer UPLZ und dem pGS einerseits sowie einer UPLZ und der schwarzen Ethnie andererseits bestand [9]. Mit anderen Worten wies die Arbeitsgruppe vom Columbia University Medical Center in New York nach, dass Patienten mit einer UPLZ signifikant niedrigere pGS zeigten und zudem häufiger der

weißen Rasse angehörten. Die Verbindung der UPLZ mit diesen beiden Kriterien bestand in der Studie von Patel et al. unabhängig zueinander, da sich Patienten verschiedener Rassen nicht im pGS unterschieden ($p=0,652$) [9]. Wir stellten initial drei Hypothesen auf, die wir durch Auswertung unserer prospektiv erstellten Datenbank an einer homogenen Gruppe von 346 hellhäutigen Patienten (europide Rasse) mit primärer RARP überprüfen wollten (siehe Einleitung). Zusammenfassend kann aus unseren Ergebnissen geschlussfolgert werden, dass eine UPLZ, die wir bei 77% unserer Patienten nachwiesen, (1) nicht mit einer günstigeren Tumorbiologie assoziiert war, (2) nicht durch intraoperative Kriterien (Blutverlust, OP-Zeit, Operateur) beeinflusst wurde und (3) auch keinen frühen Hinweis auf eine gravierende Komplikation (Clavien-Dindo-Grad 3a/b) darstellte (**Tabellen 1 und 2**). Aufgrund dieser Daten ist der klinische Nutzen einer engmaschigen routinemäßigen Bestimmung der Leukozyten nach RARP zu hinterfragen.

Andererseits herrscht derzeit eine erhöhte Forschungsaktivität, um den prognostischen Stellenwert von systemischen Entzündungsparametern bei unterschiedlichen Karzinomerkrankungen valide beurteilen zu können [13-17]. Eine verstärkte Aufmerksamkeit kommt hierbei der Neutrophilenfraktion zu, die etwa 50-70% aller zirkulierenden Leukozyten ausmacht [15-17]. Die Neutrophilen spielen eine etablierte Rolle in der körpereigenen Abwehr („host defense“) invadierender Mikroorganismen. Es gibt jedoch neben dieser bekannten antibakteriellen Funktion der Neutrophilen eine robuste Datenlage darüber, dass tumorassoziierte Neutrophile (TAN) mit der Tumorbiologie verschiedener Karzinomerkrankungen (u.a. PCA) interferieren. Hierbei ist es wahrscheinlich, dass diese TANs unter dem Einfluss von Chemokinen, Zytokinen und Zelladhäsionsmolekülen das Tumorgewebe infiltrieren und dadurch das spezifische Mikroenvironment verändern [15]. Insgesamt ist es derzeit vollkommen unklar, ob sie dort einen Anti-Tumor-Effekt zeigen (beispielsweise als N1-Phänotyp) oder vermittelt über tumoreigene Signale (beispielsweise den „transforming growth factor- β “) das Tumorwachstum verstärken, indem sie den Anti-Tumor-Immunresponse unterdrücken (hier als N2-Phänotyp) [15]. Eine exaktere Charakterisierung der TANs und ihrer Funktion, die dem besseren Verständnis dieses Wegs eines Zellsupports des Immunsystems in der Auseinandersetzung mit der Karzinomerkrankung dienen könnte, steht somit aus. Beim PCA scheint eine höhere Neutrophilenfraktion (gemessen als Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio) unabhängig des Tumorstadiums mit einer aggressiveren

Tumorbiologie und einem schlechteren tumorspezifischen Überleben assoziiert zu sein [16,17]. Abzugrenzen von diesen tumorimmunologischen Mechanismen ist die hochfrequent nachweisbare perioperative Leukozytose, die als physiologischer durch Zytokine induzierter „host response“ einzuordnen ist [7,8,18,19]. In unserer Serie konnten wir ohne Assoziation mit einer aggressiveren Tumorbiologie zu den Zeitpunkten d-1, d0 und d3-4 bei 9,5% (n=33), 77,2% (n=267) bzw. 28,6% (n=99) unserer insgesamt 346 Patienten mit primärer RARP eine Leukozytose nachweisen (**Abbildungen 1 und 4**).

Es gibt einige Limitierungen unserer Studie, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Wir weisen keine tumorspezifischen Rezidiv- und Mortalitätsraten als potentiell bessere Prüfkriterien hinsichtlich der robusten Bewertung des prognostischen Einflusses einer UPLZ vor. Zudem verfügten wir über keine Differentialblutbilder bei unseren Studienpatienten, so dass der individuelle Stellenwert der Neutrophilen-Fraktion nicht angegeben werden konnte. Des Weiteren lagen bei fast 29% der Studiengruppe zum Zeitpunkt d3-4 noch erhöhte Leukozytenwerte vor, von denen wir keine weiteren Blutverlaufsparameter besitzen, um den Zeitraum bis zur Normalisierung der Leukozyten für diese Patienten abschätzen zu können. Unsere Studienpopulation berücksichtigte nur hellhäutige Patienten (europäische Rasse) und Patienten mit RARP, sodass wir keine Angaben zum spezifischen Einfluss der UPLZ auf das tumorbiologische und auch funktionelle Outcome von Patienten der afrikanischen Rasse (schwarze Ethnie) bzw. von Patienten mit offener radikaler Prostatektomie machen konnten [9,20]. Andererseits liegen die Stärken unserer Arbeit gerade in ihrer homogenen Studienpopulation, dem Datenset mit prospektiv-definierter Erfassung aller Studienkriterien und auch der Berücksichtigung des unterschiedlichen RARP-bezogenen Ausbildungsstandes von nur zwei Operateuren [11,21,22].

2.6. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann aus unseren Ergebnissen geschlussfolgert werden, dass eine unmittelbar perioperative Leukozytose, die wir bei etwa drei von vier unserer konsekutiven PCA-Patienten im Rahmen der primären roboterassistierten radikalen Prostatektomie nachwiesen, nicht mit der Tumorbiologie assoziiert war, nicht durch

patienteneigene (Alter, Body-Mass-Index, ASA-Score, Raucherstatus) oder intraoperative Kriterien (Blutverlust, OP-Zeit, Operateur) beeinflusst wurde und auch keinen frühen Hinweis auf eine gravierende Komplikation (Clavien-Dindo-Grad 3a/b) im 90-Tages-Zeitraum darstellte. Weiterführende Arbeiten zu diesem Thema sollten ein Differentialblutbild und eine Analyse verschiedener Zytokine integrieren, um die Kausalität der physiologischen oder auch tumorbiologischen Mechanismen einer perioperativen Leukozytose im Rahmen der roboterassistierten radikalen Prostatektomie besser belegen zu können.

2.7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1. Deskriptive Darstellung der klinischen und histopathologischen Studienkriterien bei 346 Patienten mit primärer RARP. Die Studienkriterien wurden zudem mit dem metrischen Leukozytenwert zum Zeitpunkt d0 und dem kategorialen Leukozytenwert zum Zeitpunkt d0 (keine UPLZ vs. UPLZ $\leq 2 \times$ NW vs. UPLZ $> 2 \times$ NW) korreliert.

Beachte: *Es lagen keine Komplikationen in den Clavien-Dindo Graden 4-5 vor

Studienkriterien	Studiengruppe (n=346)	Metrischer Leukozytenwert d0	Kateg. Leukozytenwert d0 (n=79 vs. n=255 vs. n=12)
Medianes Alter, Jahre (IQR)	65,2 (59,3-70,2)	$p=-0,128$; $p=0,018$	$p=-0,070$; $p=0,192$
Medianes BMI, kg/m² (IQR)	26,9 (25,2-29,1)	$p=0,039$; $p=0,465$	$p=0,016$; $p=0,768$
ASA-Physical Status			
1-2	274 (79,2%)	$p=-0,089$; $p=0,100$	$p=-0,043$; $p=0,422$
3	72 (20,8%)		
ECOG-Performance Status			
0	300 (86,7%)	$p=-0,093$; $p=0,083$	$p=-0,068$; $p=0,205$
1	46 (13,3%)		
Aktiver Raucherstatus			
Kein Raucher	298 (86,1%)	$p=0,100$; $p=0,063$	$p=0,081$; $p=0,135$
Raucher	48 (13,9%)		
Medianes PSA, ng/ml (IQR)	8,1 (5,5-12,1)	$p=-0,034$; $p=0,523$	$p=-0,096$; $p=0,076$
cT-Stadium			
cT1a-c	224 (64,7%)	$p=-0,013$; $p=0,804$	$p=0,061$; $p=0,255$
cT2	115 (33,2%)		
cT3	7 (2,1%)		
Biopsie Gleason-Score (bGS)			
bGS6	222 (64,2%)	$p=-0,044$; $p=0,419$	$p=-0,088$; $p=0,103$
bGS7	94 (27,2%)		
bGS8-10	30 (8,6%)		
Operateur			
1	266 (76,9%)	$p=0,035$; $p=0,511$	$p=0,008$; $p=0,876$

2	80 (23,1%)		
Mediane OP-Zeit, min (IQR)	224 (200-254)	$\rho=0,041; p=0,442$	$\rho=0,024; p=0,659$
Medianer Blutverlust, ml (IQR)	200 (120-300)	$\rho=-0,021; p=0,703$	$\rho=0,024; p=0,656$
Mediane Anzahl der entfernten LK (IQR)	12 (8-16)	$\rho=0,018; p=0,734$	$\rho=-0,039; p=0,472$
Intraoperative Organverletzung	3 (0,9%)	$\rho=-0,080; p=0,138$	$\rho=-0,028; p=0,605$
Nerverhaltende RARP	233 (67,3%)	$\rho=0,098; p=0,069$	$\rho=0,085; p=0,116$
pT-Stadium			
pT2	205 (59,2%)	$\rho=0,041; p=0,446$	$\rho=-0,001; p=0,984$
pT3	138 (39,9%)		
pT4a	3 (0,9%)		
pN-Stadium			
pN0	329 (95,1%)	$\rho=-0,033; p=0,542$	$\rho=-0,030; p=0,582$
pN1	17 (4,9%)		
Pathologischer Gleason-Score (pGS)			
pGS6	170 (49,1%)	$\rho=-0,016; p=0,773$	$\rho=-0,039; p=0,467$
pGS7	140 (40,5%)		
pGS8-10	36 (10,4%)		
Resektionsrand (R)			
R0	246 (71,1%)	$\rho=-0,081; p=0,135$	$\rho=-0,077; p=0,150$
R1	100 (28,9%)		
Clavien-Dindo-Grad nach 90d (CDG-90)*			
CDG 0-2	320 (92,5%)	$\rho=0,024; p=0,661$	$\rho=0,040; p=0,458$
CDG 3a/b	26 (7,5%)		

Legende: IQR, Interquartilsabstand; BMI, Body-Mass-Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PSA, prostataspezifisches Antigen; LK, Lymphknoten; RARP, roboterassistierte Prostatektomie; kateg., kategorial

Tabelle 2. Multivariate logistische Regressionsmodelle zur Prüfung des unabhängigen Einflusses von verschiedenen klinischen und histopathologischen Faktoren auf die Ausprägung von zwei verschiedenen Endpunkten (EP): (EP1), Leukozytose zum Zeitpunkt d0 vs. jede andere Option/JAO; (EP2), Leukozytose zum Zeitpunkt d0 und d3-4 vs. jede andere Option/JAO.

Beachte: *Aufgrund der hohen Kollinearität zwischen Biopsie-Gleason-Score (bGS) und pathologischen Gleason-Score (pGS) wurde lediglich der pGS in die Modelle eingeschlossen. **Für EP1 traten 267 Ereignisse ein, so dass alle 18 Studienkriterien in dieses Modell eingeschlossen werden konnten ($R^2= 0,399$). Beim EP2 waren hingegen nur 92 Ereignisse nachweisbar, so dass eine Reduktion auf 9 Variablen erfolgte ($R^2=0,374$).

Studienkriterien	EP1 (n=267) vs. JAO (n=79) OR (95%CI), p	EP2 (n=92) vs. JAO (n=254) OR (95%CI), p
Alter >Median (Referent: ≤Median)	1,15 (0,66-1,98), p=0,620	0,83 (0,51-1,35), p=0,454
BMI >Median (Referent: ≤Median)	0,77 (0,44-1,34), p=0,359	Nicht eingeschlossen
ASA-Physical Status 3 (Referent: 1-2)	0,84 (0,43-1,62), p=0,597	0,57 (0,31-1,05), p=0,072
ECOG-Performance Status 1 (Referent: 0)	0,80 (0,35-1,86), p=0,610	Nicht eingeschlossen
Raucher (Referent: Nichtraucher)	1,25 (0,57-2,74), p=0,572	Nicht eingeschlossen
PSA >Median (Referent: ≤Median)	0,73 (0,42-1,27), p=0,264	Nicht eingeschlossen
cT2-3-Stadium (Referent: cT1a-c)	1,12 (0,65-1,91), p=0,689	Nicht eingeschlossen
Operateur 2 (Referent: Operateur 1)	1,81 (0,94-3,48), p=0,067	0,88 (0,51-1,53), p=0,654
OP-Zeit >Median (Referent: ≤Median)	1,23 (0,71-2,15), p=0,461	1,17 (0,71-1,91), p=0,540
Blutverlust >Median (Referent: ≤Median)	1,45 (0,82-2,58), p=0,206	Nicht eingeschlossen
Lymphknotenanzahl >Median (Referent: ≤Median)	0,67 (0,40-1,14), p=0,141	0,90 (0,55-1,46), p=0,666
Intraoperative Organverletzung (Referent: keine)	0,49 (0,03-7,51), p=0,609	2,13 (0,17-27,02), p=0,559
Nerverhaltende RARP (Referent: keine)	1,59 (0,88-2,87), p=0,126	Nicht eingeschlossen
pT3/4a-Stadium (Referent: pT2)	1,36 (0,72-2,54), p=0,342	0,91 (0,58-1,42), p=0,667
pN1-Stadium (Referent: pN0)	0,75 (0,24-2,36), p=0,626	Nicht eingeschlossen
Pathologischer GS		
GS6	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
GS7	1,11 (0,48-2,58), p=0,813	1,01 (0,51-1,97), p=0,989
GS8-10	1,15 (0,50-2,65), p=0,744	1,02 (0,49-2,12), p=0,957
R1 (Referent: R0)	0,63 (0,33-1,21), p=0,168	Nicht eingeschlossen
Clavien-Dindo-Grad 3a/b (Referent: 0-2)	2,16 (0,64-7,25), p=0,212	1,21 (0,49-3,01), p=0,682

Legende: 95%CI, 95%-Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PSA, prostataspezifisches Antigen; RARP, roboterassistierte Prostatektomie

Abbildung 1. Boxplot-Darstellung der Leukozytenwerte im venösen Blut zu drei Zeitpunkten: (1) einen Tag vor der roboterassistierten Prostatektomie/RARP (d-1), (2) am OP-Tag unmittelbar nach der RARP (d0) und (3) am dritten bis vierten postoperativen Tag (d3-4).

Median (Interquartilsabstand): d-1: 7,3 Gpt/l (6,3-8,6); d0: 12,5 Gpt/l (10,2-15); d3-4: 8,5 Gpt/l (7-10,3)

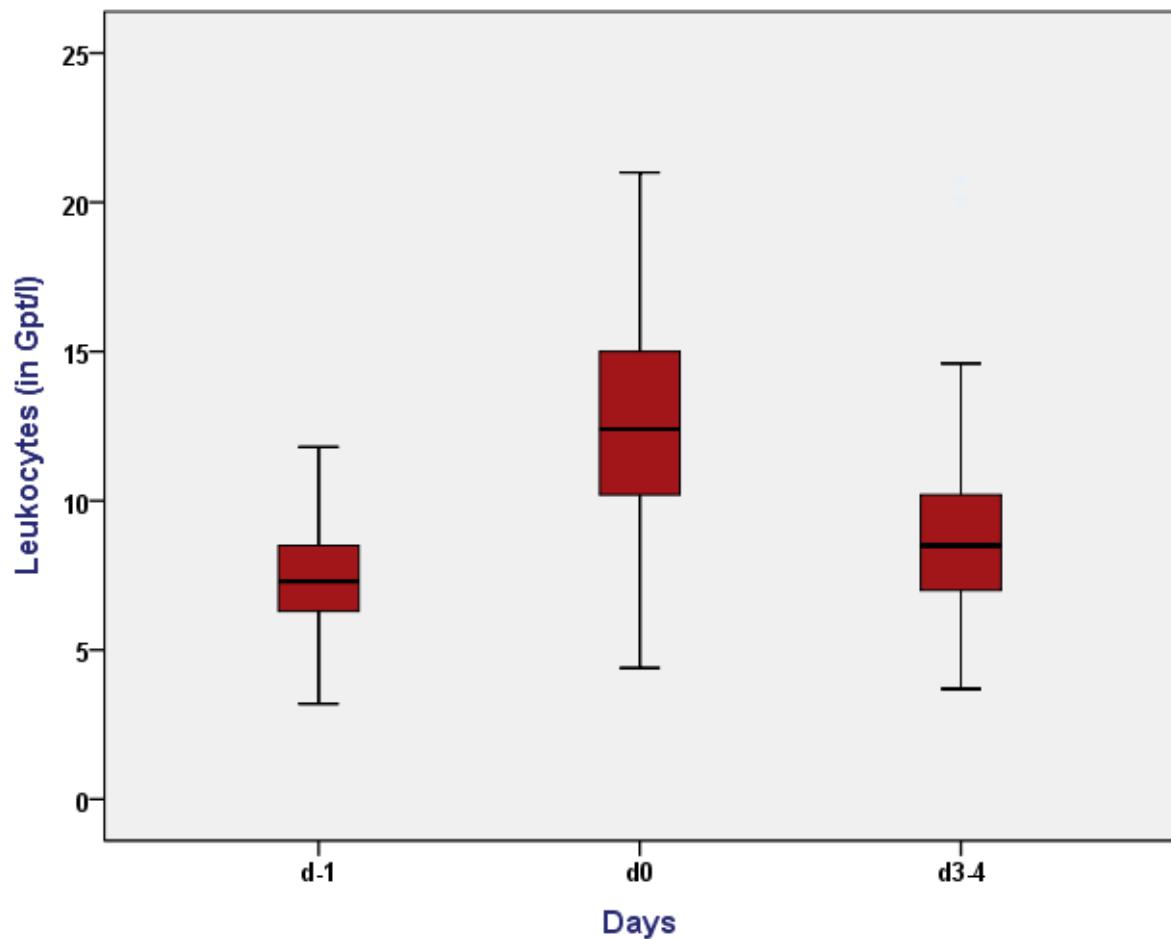


Abbildung 2. Boxplot-Darstellung der Thrombozytenwerte im venösen Blut zu drei Zeitpunkten: (1) einen Tag vor der roboterassistierten Prostatektomie/RARP (d-1), (2) am OP-Tag unmittelbar nach der RARP (d0) und (3) am dritten bis vierten postoperativen Tag (d3-4).

Median (Interquartilsabstand): d-1: 231 Gpt/l (198-271); d0: 195 Gpt/l (165-227); d3-4: 230 Gpt/l (185-294)

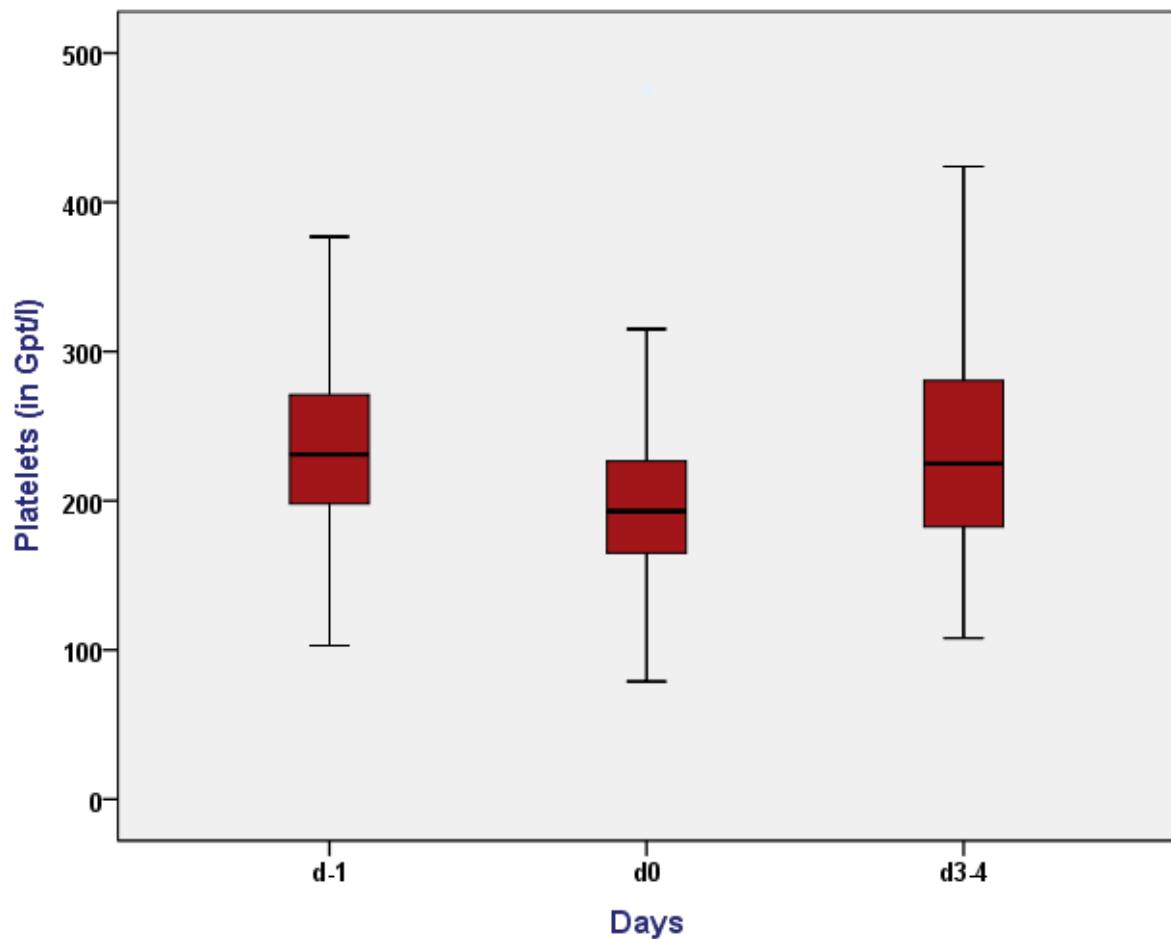


Abbildung 3. Boxplot-Darstellung der CRP-Werte im venösen Blut zu drei Zeitpunkten: (1) einen Tag vor der roboterassistierten Prostatektomie/RARP (d-1), (2) am OP-Tag unmittelbar nach der RARP (d0) und (3) am dritten bis vierten postoperativen Tag (d3-4).

Median (Interquartilsabstand): d-1: 0,1 mg/l (0,1-0,3); d0: 2,2 mg/l (0,6-6,0); d3-4: 5 mg/l (2,3-8)

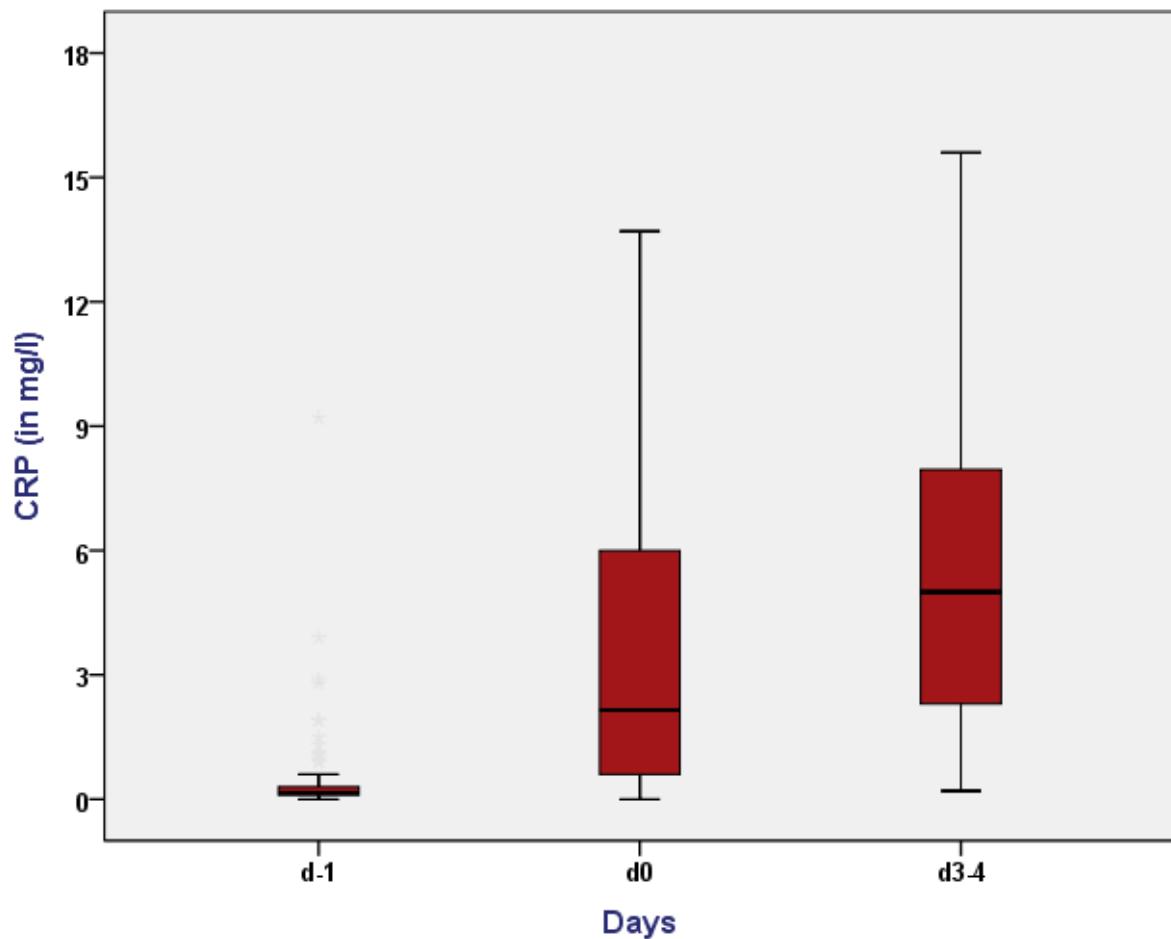
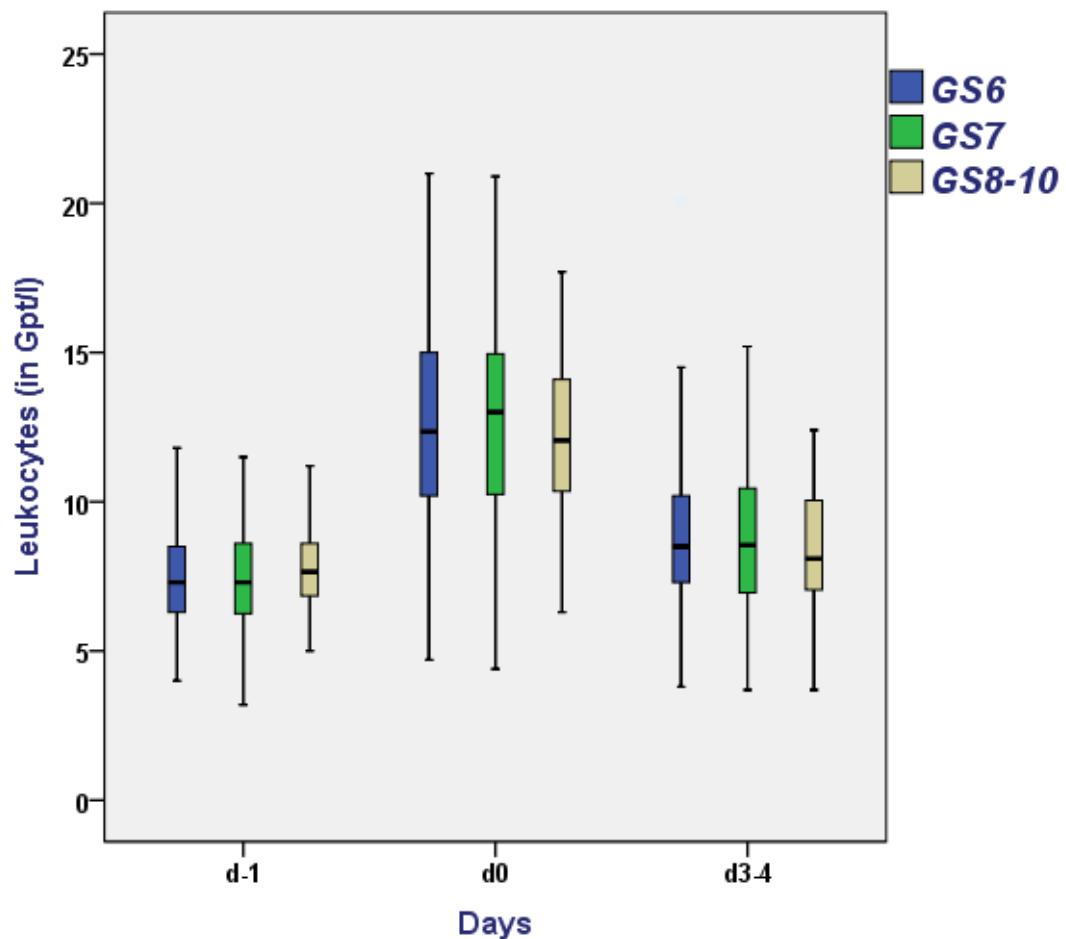


Abbildung 4. Boxplot-Darstellung der Leukozytenwerte im venösen Blut zu drei Zeitpunkten: (1) einen Tag vor der roboterassistierten Prostatektomie/RARP (d-1), (2) am OP-Tag unmittelbar nach der RARP (d0) und (3) am dritten bis vierten postoperativen Tag (d3-4) unterteilt anhand des pathologischen Gleason-Scores (GS6 vs. GS7 vs. GS8-10).



2.8. Literaturverzeichnis

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014;65(1):124-137.
2. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int 2001;87(4):408-410.
3. Menon M, Shrivastava A, Tewari A et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. J Urol. 2002 Sep;168(3):945-9.
4. Liss MA, Lusch A, Morales B et al. Robot-assisted radical prostatectomy: 5-year oncological and biochemical outcomes. J Urol 2012;188(6):2205-2210.
5. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al.; Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations from the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol. 2012 Sep;62(3):368-81.
6. Rassweiler J, Laguna P, Chlosta P, et al. ESUT expert group on laparoscopy proposes uniform terminology during radical prostatectomy: we need to speak the same language. Eur Urol. 2013 Jul;64(1):97-100.
7. Miyake H, Kawabata G, Gotoh A, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopy and open surgery in the field of urology by measurement of humoral mediators. Int J Urol. 2002 Jun;9(6):329-33.
8. Anderson JK, Matsumoto ED, Abdel-Aziz K, Svatek R, Cadeddu JA. Serum laboratory values following uncomplicated laparoscopic urological surgery. J Urol. 2006 Jan;175(1):167-9.
9. Patel T, Wambi C, Berg WT, Bergman A, Shapiro EY, Badani KK. Characterization of perioperative leukocytosis in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy: effects of Gleason score and race. J Endourol. 2013 Dec;27(12):1463-7.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205-13.
11. Gilfrich C, Brookman-May S, May M, Lebentrau S. Robot-assisted radical prostatectomy - review of the literature concerning oncological and functional outcome of patients. Aktuelle Urol. 2014 Nov;45(6):471-85.

12. Martin H, Langenhan K, Huth M, Sauer I, Weisbrich C. Clinical laboratory diagnosis and aging. 3: Evaluation of a study of aging—complete blood and urine status. *Z Gerontol Geriatr.* 2001 Jun;34(3):183-91. German.
13. Garelli S, Valbonesi M, Schieppati G, Banfi L. Defective function of granulocytes in patients with cancer. *Tumori.* 1981 Oct 31;67(5):415-23.
14. Terakawa T, Miyake H, Kanomata N, Kumano M, Takenaka A, Fujisawao M. Inverse association between histologic inflammation in needle biopsy specimens and prostate cancer in men with serum PSA of 10-50 ng/mL. *Urology.* 2008 Dec;72(6):1194-7.
15. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis.* 2012 May;33(5):949-55.
16. Shafique K, Proctor MJ, McMillan DC, Qureshi K, Leung H, Morrison DS. Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Jun;15(2):195-201.
17. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, et al. Prognostic Impact of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2014 Mar 15.
18. Bobocea AC, Trandafir B, Bolca C, Cordoş I. Minimally invasive surgery in cancer. Immunological response. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Mar-Apr;107(2):154-7.
19. Natsume T, Kawahira H, Hayashi H, et al. Low peritoneal and systemic inflammatory response after laparoscopy-assisted gastrectomy compared to open gastrectomy. *Hepatogastroenterology.* 2011 Mar-Apr;58(106):659-62.
20. DeCastro GJ, Jayram G, Razmaria A, Shalhav A, Zagaja GP. Functional outcomes in African-Americans after robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2012 Aug;26(8):1013-9.
21. van der Poel HG, Tillier C, de Blok WM, Acar C, van Muilekom EH, van den Bergh RC. Interview-based versus questionnaire-based quality of life outcomes before and after prostatectomy. *J Endourol.* 2013 Nov;27(11):1411-6.
22. Stolzenburg JU, Qazi HA, Holze S, et al. Evaluating the learning curve of experienced laparoscopic surgeons in robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2013 Jan;27(1):80-5.

3. ANHANG

3.1. Lebenslauf

Persönliche Daten: Amr Ahmed, geb. am 28.09.1976 in Mansoura (Ägypten), verheiratet und Vater von drei Söhnen

Adresse: Boelckeestr. 28e, 93051 Regensburg; E-Mail: amr.ahmed@klinikum-straubing.de

Arbeitgeber und Position: Oberarzt der Urologischen Klinik des St. Elisabeth-Klinikums Straubing; St. Elisabeth-Str. 23, 94315 Straubing

Beruflicher Werdegang: Medizinstudium in Mansoura von 1994-2000; Staatsexamen (M.B.B.Ch.) November 2000; Assistenzarzt in der Urologischen Klinik in Mansoura-Universität (Zentrum) von 2001-2007; Ägyptischer Facharzt für Urologie im Jahr 2007, Oberarzt in Mansoura-Universität (Zentrum) von 2007-2009; 2009-2011 Assistenzarzt der Urologischen Universitätsklinik in Regensburg (Caritas-Krankenhaus); Deutscher Facharzt seit 2011; Europäischer Facharzt (FEBU) seit Juni 2012; seit 01.07.2012 Oberarzt der Urologischen Klinik des St. Elisabeth-Klinikums Straubing

Wissenschaftlicher Werdegang: 2007 M.Sc. Thesis zum Thema der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie; diverse Vorträge und Posterpräsentationen auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen; Teilnahmen an diversen Workshops; seit 2006 Tutor für komplexe beckenchirurgische Operationen; ab Oktober 2013 Beginn der Dissertationsschrift zum Thema „Klinischer Stellenwert einer postoperativen Leukozytose nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie und Assoziation mit intraoperativen und histopathologischen Parametern“

3.2. Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorgelegte Dissertation wurde durch Herrn PD Dr. med. Matthias May angeregt und in ihrer Ausarbeitung überwacht.

Regensburg, den 17. August 2015

Amr Ahmed

3.3. Danksagung

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Matthias May, Leitender Oberarzt der Urologischen Klinik in Straubing, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Hierbei bedanke ich mich insbesondere für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie für die entstandene Freundschaft.

Ich möchte mich des Weiteren bei Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Burger, Direktor der Urologischen Universitätsklinik zu Regensburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Mein aufrichtiger Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. Wolf-Ferdinand Wieland, der mir im Jahr 2009 durch Aufnahme in sein urologisches Team die Möglichkeit gab, meinem Interesse und meiner Neugier an der klinischen Urologie auch in Deutschland nachgehen zu können und der mich darüber hinaus stets auf meinem beruflichen Weg unterstützt hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nie möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe in Straubing für die freundschaftliche und kreative Atmosphäre, die vielen wertvollen Anregungen und die stete Hilfsbereitschaft, weil diese Dinge wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hier gilt der spezielle Dank meinem Chefarzt, Herrn Dr. med. Christian Gilfrich, der mich in die „Geheimnisse“ der roboter-assistierten Chirurgie eingeweiht hat.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dieser Zeit bedanken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Sie geben und geben mir stets das Gefühl, dass es bei aller Freude an der Arbeit noch etwas Wichtigeres gibt. Auch dafür besteht mein fortwährender Dank!