

Resultater etter DaVinci robotassistert radikal laparoskopisk prostatektomi. Ett års oppfølging.

Prosjektoppgave
Embetsstudiet i medisin
Universitetet i Oslo



Av:
Ole Elvebakk
Kull V03
11. semester våren-08

Veileder:
Dr. med. Karol Axcrona
Kirurgisk avdeling
Radiumhospitalet

1	Abstract	3
2	Innledning	3
	2.1 Anatomi	3
	2.2 Etiologi	4
	2.2.1 Familiær disposisjon	4
	2.2.2 Kostholds faktorer	5
	2.3 Screening	6
	2.3.1 Rektal eksplorasjon	6
	2.3.2 PSA	6
	2.4 Typer prostatakraft	7
	2.5 Gleason score	7
	2.6 Klinisk staging	8
	2.7 Behandling	8
	2.7.1 Active surveillance	8
	2.7.2 Operasjon	9
	2.7.3 Strålebehandling	9
	2.7.4 Hormonbehandling	10
	2.8 Sekveler etter radikal prostatektomi	11
3	Materiale og metode	11
	3.1 Pasienter	11
	3.2 Robot system og operasjonsprosedyre	12
	3.3 Patologi	12
	3.4 Preoperativ konsultasjon og postoperativ oppfølging	12
4	Resultater	13
5	Diskusjon	16
	5.1 Konklusjon	20
6	Litteraturhenvisninger	21

1 Abstract

OBJECTIVES: To report on the initial experience of the first 150 patients with robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in Norway. **METHODS:** This was a nonrandomized retrospective study evaluating the initial 150 patients at the Norwegian Radiumhospital who underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Follow-up data were obtained retrospectively using patient journals and a self-designed data base at Radiumhospitalet, MedInsight. The follow-ups were scheduled at 6 weeks, 3 months, 6 months and 12 months. **RESULTS:** Average age of patients was 61,2 (45-74), average PSA 10,4 (0,2-78), average operation time 151 minutes. Average blood loss was 115 ml, no patients needed transfusions. The positive surgical margin rate was 29,3 % of all patients. The positive surgical margin for patients with pT \leq 2c was 14,7 %. 79 % of patients had minimal or no leakage after 6 weeks, 98,6 % of patients had minimal or no leakage after one year. 9,1 % of patients had good potency after one year, without using any form of specific treatment. One patient was converted to open surgery due to robot failure. One patient had a pulmonary embolus peroperatively. 4 patients got strictures in the anastomotic area postoperatively, successfully treated with blocking. **CONCLUSIONS:** Robot assisted radical prostatectomy has been introduced successfully. The procedure is quick, safe and with very few complications peroperatively and postoperatively, even during the initial learning fase. Results regarding histopathologic margins are in line with those published from other centers. Improvement of preoperative staging remains a challenge with respect to preoperative planning in order to achieve better histopathological results in pT3 prostate cancers while performing a lenient operation bearing side effects in mind.

2 Innledning

Prostatakreft utgjør 27 prosent av alle nye krefttilfeller blant menn og er den hyppigste av de mannlige kreftformene i Norge. Norge og Sverige ligger høyt oppe internasjonalt når det gjelder forekomst og dødelighet av prostatakreft. Det er økende forekomst i alle aldersgrupper, men nesten halvparten av alle tilfeller forekommer hos menn eldre enn 74 år. I år 2006 var det ca 3.800 nye tilfeller av prostatakreft i Norge¹.

2.1 Anatomi

En gjennomsnittlig prostata er omtrent på størrelse med en valnøtt og omslutter uretra like under urinblæren (fig. 1). Den består av tubuloalveolære glandler og bindevev. Delen av uretra som ligger inne i prostata kalles pars prostatica urethrae og slår seg sammen med de to utførselsgangene for sæden. Prostataen er innhyllet i muskellag i bekkenbunnen, som kontraherer under ejakulasjon. Prostata anatomisk delt inn i forskjellig soner.

Den perifere sonen utgjør opp til 70 % av prostata hos unge menn. Den utgjør den subkapsulære sonen av den bakre delen av prostata som omslutter distale uretra. Den inneholder prostataglandlene, som drenerer inn i uretra via lange kanaler.

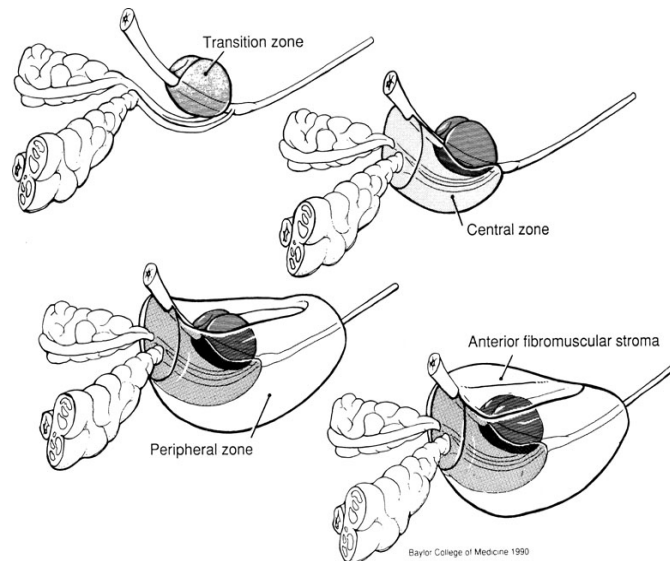
Sentralsonen utgjør omtrent 25 % av en normal prostata og omslutter utførselsgangene. Den består

av indre periuretrale glandler som åpner seg direkte inn i uretra over hele uretras overflate, og ytre periuretrale glandler som drenerer inn i uretra via korte kanaler.

Overgangssonen utgjør ca. 5 % av prostata. Den omslutter proksimale uretra og er den delen av prostata som vokser i løpet av livet og gjør at man kan få benign prostatahyperplasi.

Den fremre fibromuskulære sonen (eller stroma) utgjør ca. 5 % av prostata. Denne delen har ikke glandelvev og består av muskler og fibrøst vev.

Inferolateralt på hver side av prostata går det en nerve-karstreng, innervasjonen fra denne er avgjørende for ereksjonsevnen².



Figur 1.

2.2 Etiologi

Årsakene til prostatakreft er sammensatte. Sirkulerende androgener er en viktig faktor. Forhøyet testosteron i kroppen over lengre tid gir sannsynligvis en økt risiko. Andre endogene risikofaktorer er positiv familieanamnese og rase (Afroamerikanere har verdens høyeste prevalens). Det er imidlertid usikkert om rase i seg selv er en risikofaktor eller om årsaken ligger i eksogene faktorer. Viktige eksogene faktorer er først og fremst kosthold, men også miljøfaktorer har vært diskutert³.

2.2.1 Familiær disposisjon

At familiær disposisjon er en viktig risikofaktor for prostatakreft har lenge vært kjent, men den genetiske bakgrunnen for dette er enda ikke godt klarlagt. Kartlegging av lovende regioner har ført til at man har identifisert flere gener som kan spille en rolle, blant annet ELAC2, RNASEL og MSR1, men man har ikke noen klar formening om hvor stor rolle disse spiller. Det er på nåværende tidspunkt kartlagt 20 genområder som kan være med på å øke risikoen. BRCA1 og BRCA2 er funnet å gi en signifikant økning i risiko for prostatakreft, man tror at disse alene kan stå for i

underkant av 5 % av tilfellene av prostatakraft⁴.

Siden man har så sterke indikasjoner på at prostatakraft har en genetisk basis, og siden det er så vanskelig å finne nedarvede gener som forårsaker dette, er det mye som tyder på at det er flere gener som virker sammen på komplekse måter, og at disse også muligens påvirkes av miljøfaktorer⁵.

2.2.2 Kostholds faktorer

Det er høy grad av evidens for at stort inntak av fett har en positiv korrelasjon med prostatacancer, likeledes rødt kjøtt⁶. Det er ikke påvist noen sterkt korrelasjon mellom inntak av omega-3 og redusert risiko for prostatakraft. Retinoider, inkludert vitamin A, hjelper til med å regulere epitelcelledifferensiering og proliferasjon, men en dobbelblind, randomisert studie har vist disse sannsynligvis ikke har noen signifikant effekt på prostatakraft⁷. Vitamin C er en naturlig antioksidant, men det er ingen klar sammenheng mellom inntak og nedsatt risiko for prostatakraft, likeledes er det heller ikke påvist noen klar sammenheng mellom inntak av vitamin E og prostatakraft⁸. Vitamin D-mangel kan være en risikofaktor for å få prostatakraft, den hormonelle formen 1-25-dihydroksyvitamin D, inhiberer invasivitet og har antiproliferativ og antidifferensierende effekt. Prostatakraftceller varierer i sensitivitet overfor 1,25D fra veldig sensitive til resistente⁹. Flere kliniske studier er nødvendige for å avgjøre om analoger til 1,25D (som ikke vil forstyrre mineralkonsentrasjonen i kroppen) vil få noen rolle i behandlingen av prostatakraft.

Sink har høyere konsentrasjon i prostata enn i noe annet organ i kroppen, og selv om konsentrasjonen er redusert i 90 % av prostataer som har kreft er sammenhengen mellom inntak av sink og prostatakraft usikker¹⁰. Selen er et sporstoff som finnes både i organisk og inorganisk form. Dets rolle som antioksidant, både alene og som kofaktor i antioksidantzymer kan spille en rolle for å hindre utvikling av kreft, i tillegg til andre potensielle effekter som antiproliferering og induksjon av apoptose. Undersøkelser tyder på at å ha selenkonsentrasjoner i øvre normalområde kan ha en beskyttende effekt, og at menn med lave konsentrasjoner bør få tilskudd¹¹.

Alkoholinntak har ingen signifikant sammenheng med prostatakraft.

Lycopene, som det finnes mye av i tomatbaserte produkter er en meget effektiv karotenoid antioksidant, og har fått mye oppmerksomhet som hovedgrunnen til at tomater har en virkning mot prostatakraft. Andre komponenter i tomat kan også spille inn, som andre karotenoider og polyfenoler, flere undersøkelser er nødvendig for å fastslå dette¹².

For tiden finnes det ingen anbefalinger ut over å ta vanlige vitamin og mineraltilskudd, da

overforbruk av mange av vitaminene og mineralene vil kunne gi uønskede bivirkninger som overgår den positive effekt man kan forvente av overdosering¹³.

2.3 Screening

I Norge har Helsedirektoratet anbefalt at man ikke skal screene pasienter for prostatacancer, denne anbefalingen er nå under revidering. Det blir ikke satt i gang tiltak før pasienten utviser symptomer, men prostatacancer kan ofte være symptomfritt. Vanlige symptomer kan for eksempel være pollakisuri, nokтури, hesitans, dårlig stråle, blod i urinen og dysuri. Dette er symptomer som også er vanlige ved for eksempel benign prostatahyperplasi. Videre vil man kunne få problemer med ereksjon og også kunne oppleve smertefull ejakulasjon. Spredning vil for eksempel kunne gi smerter i skjelettet, som er det vanligste stedet for prostatacancer å metastasere seg.

Hvis en allmennpraktiserende lege mistenker prostatacancer på bakgrunn av symptomer kan vedkommende gjøre en enkel screening med rektal eksplorasjon og måling av PSA i blod.

2.3.1 Rektal eksplorasjon

Ved rektal kan man undersøke om prostata har normal størrelse og konsistens, har bevart midtfure, om den er velavgrenset til sidene og om det er noen knuter på overflaten. Prostatas konsistens er normalt fast og elastisk. Ved en akutt prostatitt vil prostata kjennes bløtere og være øm. Ved cancer vil den blir hardere, det kan danne seg knuter og midtfuren kan forsvinne. Hvis man kjenner forandringer i prostata ved denne undersøkelsen er kreften vanligvis allerede ganske avansert¹⁴.

2.3.2 PSA

PSA er forkortelse for prostataspesifikt antigen. Det er et glykoprotein som er vevsspesifikt og ikke kreftrelatert. Den eneste funksjonen for PSA som man vet om, er at PSA skilles ut i store mengder i prostatasekret for å løse opp sammenklumpingen av sædvæsken. Normalområdet for PSA varierer med alder fra 0-3 µg/l for menn yngre enn 50 år, til 0-6,5 for menn eldre enn 70 år. Forhøyet PSA kan ha sammenheng med utvikling av kreft i prostata, men kan også være forhøyet ved infeksjon i prostata, hypertrofi eller hyperplasi i prostata, etter ejakulasjon eller rektaleksplorasjon. Også cystitt og urinretensjon kan gi forhøyede verdier.

I realiteten er det mange fastleger som tester mannlige pasienter for PSA, såkalt opportunistisk screening. I 2005 ble 1058 av de 3216 nye tilfellene av prostatakreft i Norge oppdaget etter en tilfeldig PSA-prøve¹⁵. I USA screenes den mannlige befolkningen over 50 år. PSA i området 4-10 ng/ml regnes som suspekt for prostatakreft, men i denne pasientgruppen vil 70 % ha falsk positiv prøve, dessuten vil 25 % av menn med kreft ha falsk negativ prøve¹⁶. Infeksjoner som cystitt og

orchitt, samt urinretensjon vil for eksempel kunne gi forhøyet PSA. Jo større verdier for PSA jo større sjanse for malign sykdom. Ved verdier over 30 er prostatakraft mest sannsynlige årsak, men prostatitt kan også gi meget forhøyet PSA¹⁷.

Mesteparten av PSA i serum er bundet til proteiner, men noe er også fritt oppløst. Risiko fra kreft øker jo mer andelen fri i forhold til bundet synker, ved et forhold på under 0,10 er risikoen på over 50 %. Det er funnet at dette kan være nyttig for å unngå unødvendig biopsring hos menn med PSA mellom 1,25 og 20 µg/l^{18,19}.

2.4 Typer av prostatakraft

Nesten all prostatakraft er adenocarcinomer, 98-99 %. 95 % av disse igjen stammer fra sylinderepitel fra acini i kjertlene. De resterende 1-2 % er sarkomer, carcinosarkomer og andre forskjellige tumortyper. De acinære adenocarcinomene graderes etter en egen score, Gleason, som sier noe om hvor differensierte kreftcellene er.

2.5 Gleason score

Gleason score er en gradering gitt ved prostatakraft basert på mikroskopisk vekstmønster, organisering og utseende av cellene²⁰. Høyere score er assosiert med dårligere prognose. Gleason score går fra 2 til 10 og er en sammensetning av to graderinger fra 1 til 5. Graderingen er som følger:

- Grad 1: Vevet i den affiserte del av prostata ligger nært opp til normalt prostatavev. Glandlene er små, normalt formet og ligger nært hverandre.
- Grad 2: Vevet har fremdeles normalt formede glander, men de er større og har mer vev mellom dem.
- Grad 3: Vevet har fremdeles gjenkjennelige glandler men cellene er mørkere. Noen av cellene har forlatt glandlene og har begynt å gå inn i omliggende vev.
- Grad 4: Vevet har får gjenkjennelige glandler. Mange celler invaderer omliggende vev.
- Grad 5: Vevet har ikke gjenkjennelige glandler.

Den sammensatte graderingen gis ved at en patolog prøver å fastslå det som blir kalt primær og sekundær gradering. Den primære baserer seg på hvilket utseende hoveddelen (over 50 %) av tumoren har. Den sekundære baserer seg på hvilket mønster den nest mest framtrede delen av tumoren, minst 5 % av tumoren må bestå av dette mønsteret. Når man legger disse sammen får man altså en Gleason score på mellom 2 og 10. Det er et viktig skille her mellom pasienten som havner i

gruppe 7a (3+4) mot de som havner i 7b (4-3), da de som er i 7b regnes til å ha klart dårligere prognose, og kan avgjøre videre behandling²¹.

2.6 Klinisk staging

Klinisk staging foregår etter TNM-systemet (Tumor, Nodules, Metastasis). For prostata er T-stadiene definert slik (underinndelinger utelatt)²²:

- T0 Primærtumor kan ikke påvises.
- T1 Klinisk ikke påvisbar tumor som ikke palperes eller påvises på bilder. Histologisk funn.
- T2 Tumor er palpabel eller påvises på bilder, vokser intrakapsulært.
- T3 Tumor går gjennom kapselen (T3a), invaderer vesica seminalis (T3b).
- T4 Tumor er fiksert eller vokser over på naboorganer; rektum, blære, bekkenvegg.

Før eventuell behandling blir alle pasienter utredet med klinisk staging av tumor og biopsi av prostata med fastsetting av Gleason score. PSA-nivå vil være med på å bestemme hva slags behandlingsalternativ man velger. I tillegg er det viktig å prøve å avgjøre om kreften begrenser seg til prostata for å avgjøre om radikal behandling er en mulighet. MR gjennomføres for å se nøye på kapselen og de nærliggende strukturene, og det gjøres skjelettscintigrafi for å se etter spredning.

Ut fra klinisk staging, Gleason, PSA og billedundersøkelser vil man så dele inn pasientene i forskjellige grupper som utgangspunkt for hva slags behandling man skal tilby.

2.7 Behandling

2.7.1 Active surveillance.

Active surveillance har kommet som et terapeutisk alternativ hos symptomfrie menn med lavgradig sykdom med liten sjanse for spredning. Dette innebærer at man behandler konservativt (gir ingen behandling) men følger opp pasienten nøye med hensyn på sykdomsutvikling. Undersøkelser har vist at menn med veldifferensiert prostatacancer har en 20-årig spesifikk overlevelse for prostatacancer på 80-90 %^{23,24}. I følge nyere data er menn med lavrisiko prostatakraft (PSA < 10 µg/l, Gleason ≤ 6, klinisk T1c-T2a, forventet levetid < 10 år) gode kandidater for active surveillance²⁵.

En studie har vist at risikoen for å dø av prostatakraft for pasienter i alderen 55-75 med Gleason mellom 2 til 6 hadde en relativt liten sjanse for å dø av prostatakraft hvis de ble konservativ

behandlet, hvis de hadde Gleason mellom 7 og 10 hadde de større sjanse for å dø av prostatakreft enn av andre grunner²⁶.

2.7.2 Operasjon.

Det finnes flere forskjellige muligheter for prostatektomi. Utviklingen har gått fra åpen operasjon (perineal og retropubisk) til laparoskopisk operasjon og videre til robotassistert laparoskopisk operasjon (RLP). Alle operasjonstyper er fremdeles i bruk.

Undersøkelser tyder på at RLP har mindre operasjonstid og mindre blodtap peroperativt²⁷.

Katetertid og sykehusopphold anses kortere. De totale kostnadene er antakelig større med RLP pga at systemet er dyrt i innkjøp og å drifte, men dette må veies opp mot samfunnsmessige forhold ved mindre morbiditet. Funksjonelt ser også RLP ut til å gi bedre resultater, med bedre kontinens og ereksjonsevne. Marginer og PSA-relapse gir sammenlignbare resultater med åpen operasjon og laparoskopisk operasjon.

Ved alle operasjonstypene prøver man i dag å oppnå nervesparing. Dette gjøres med det mål at pasienten ikke skal miste ereksjonsevne postoperativt. Ideelt prøver man å spare nerve-karstrengen på begge sider av prostata, eventuelt bare en side eller ingen av sidene, alt etter hvilke vurderinger som blir gjort av kirurgen.

2.7.3 Strålebehandling

1. External beam radiation therapy (EBRT). Teknologiske framskritt har gjort at onkologer bedre i stand til å gi ekstern stråling uten å skade omliggende vev for mye. Ved hjelp av 3D-planlegging med kartlegging av både tumor og normalt vev ved hjelp av conformal radiotherapy (CRT). Et annet fremskritt har vært intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Ved hjelp av IMRT kan man spare normalt vev ved å modulere intensiteten av strålingen som blir levert. Onkologen har ansvaret for å bestemme dosebegrensningene for tumor og normalt vev som kartlegges ved hjelp av CRT. En dataalgoritme beregner så den mest effektive metoden for å levere stråledosen for å gi det beregnede resultat²⁸.

2. Høydose-rate brachyterapi er en lokal, innvendig strålebehandling som utføres ved at man implanterer små radioaktive Iridium 192-staver i prostata i to omganger, kombinert med utvendig strålebehandling, dose 58 Gy. Vurdering av effektiviteten av brachyterapi er vanskelig da det er brukt forskjellige teknikker og kriterier for utvelgelse av pasienter. En større review-artikkel har funnet at for lavrisikopasienter (bedømt etter T-stadie, Gleason og initial PSA) virker brachyterapi like godt som radikal prostatektomi og external beam radiation therapy, mens for medium- og høyrisikopasienter så virker de sistnevnte metodene bedre²⁹. Retrospektive studier har vist

noenlunde like resultater for brachyterapi og EBRT når det gjelder prostatakreft³⁰. Også en kombinasjon av begge metoder har gitt gode resultater³¹.

For pasienter med medium- eller høyrisikosykdom (PSA ≥ 10 og/eller GS ≥ 7 og/eller $\geq T2b$) brukes det i tillegg neoadjuvant og adjuvant behandling med LHRH-agonist. Dette for å redusere prostatas volum (se under hormonbehandling), for å øke effekten den celledrepende effekten av ioniserende stråling og for å drepe eventuelt spredde tumorceller som befinner seg utenfor det bestrålte området. Det er evidens for økt overlevelse, økt lokal kontroll av sykdommen, minsket insidens av fjernmetastasing og minsket sykdomsspesifikk mortalitet ved neoadjuvant behandling med LHRH-agonister^{32,33}.

2.7.4 Hormonbehandling

Androgener er viktig for utvikling av prostatakreft, og positivt virkning av antiandrogener i behandling av prostatakreft har lenge vært kjent. Grunnen til dette er at alle celler i prostata har androgenreseptorer som stimulerer til vekst, dette gjelder også de maligne cellene.

Androgenreseptoren er en type kjernereseptor som blir aktivert ved binding av enten testosteron eller dihydrotestosteron. Hovedfunksjonen er som DNA-bindende transkripsjonsfaktor som regulerer genekspressjon. Binding av et androgen til androgenreseptoren fører til dimerisering og transport fra cytosol til cellekjerne hvor androgenreseptor-dimeren binder seg til en spesiell del av DNAet kjent som hormonresponselement, som igjen fører til opp- eller nedregulering av gener. Et av de kjente målene for androgenreseptoren er genet for IGF-1, insulinlignende vekstfaktor 1. Testiklene produserer omtrent 90-95 % av sirkulerende testosteron, binyrene resten. Uten sirkulerende testosteron atrofiere prostata. Maligne celler er av varierende grad avhengig av testosteron, noen er svært avhengige av det, andre er kun minimalt avhengig av testosteron. Det finnes flere angrepspunkter for å prøve å hindre den negative effekten av testosteron på prostatakreft. Bilateral orchiectomi vil fjerne 90-95 % av sirkulerende testosteron. Det er en enkel operasjon uten særlige bivirkninger og med godt resultat, men er ikke så mye i bruk pga den psykologiske effekten på pasienten.

Østrogener har en del bivirkninger (væskeansamling i kroppen, kvalme, oppkast, økt fare for kardiovaskulær sykdom) og vil heller ikke gi så jevnt lave nivåer av testosteron som ved kastrering, pluss at compliance kan være dårlig fordi pasienter føler seg bedre når de ikke tar medisinen. LHRH-agonister fører først til en økt utskilling av LH, men etter ca. 10 dager nedreguleres reseptorene slik at hypofysens utskilling av LH nærmest forsvinner. Når LH faller bort stimuleres ikke lenger testikler og binyrer til å produsere androgener. I begynnelsen av behandlingen kan

pasienter få skjelettsmerter og vannlatingsbesvær som følge av den økte utskillelsen av LH (flare-up). Før oppstart med LHRH-agonister forbehandles pasientens som regel med antiandrogener i 2-3 uker for å forhindre dette. Når androgensuppresjonen begynner kan de oppleve hetetokter og svetting, nedsatt libido og potens, hevelse og ømhet i brystene. Kan også føre til reduksjon av bentetthet ved lengre tids bruk.

Antiandrogener (Casodex) har fordelen av å bevare potensen hos de fleste menn. Virkningen er at de hindrer bindingen av dihydrotestosteron til det cytoplasmiske reseptorproteinet og dermed hindrer effekt lokalt uten å påvirke nivåene av testosteron i kroppen. De vanligste bivirkningene er endokrine (hetetokter, gynekomasti, ømhet i brystene) og gastrointestinale (diaré, kvalme, brekninger). Asteni og pruritus er heller ikke uvanlig.

2.8 Sekveler etter radikal prostatektomi

Bortsett fra at en del pasienter kan oppleve smerter i området etter en prostatektomi, så er funksjonelle plager som urininkontinens og erektil dysfunksjon de viktigste problemene for mange pasienter. Hensikten med denne oppgaven er, i tillegg til å se på noen parametre rundt selve operasjonen (operasjonstid, blodtap), å se nærmere på hvordan resultatene er for kontinens og ereksjon opp til ett år etter operasjonstidspunkt sammenlignet med andre sentra som har tatt i bruk samme teknikk.

3 Materiale og metode

3.1 Pasienter

Fra desember 2004 til januar 2006 ble 150 pasienter operert med DaVinci-systemet ved Radiumhospitalet. Alle pasienter ble registrert og ført inn i Radiumhospitalets egenkomponerte database MedInsight. Gjennomsnittalder for pasienter var 61,2 år (45-74). Gjennomsnittelig PSA var 10,4 ng/ml (0,2-78). Gjennomsnittelig postoperativ liggetid var 3 dager (0-24). Størrelse på prostataene varierte fra 15 til 92 gram. For klinisk T-stadie, se figur 2. Registrering av pasienter har blitt godkjent av Datatilsynet som ledd i en kvalitetsstudie.

3.2 Robotssystem og operasjonsprosedyre

Radikal prostatektomi ble utført med DaVinci surgical system, som består av en trearmet robot og

kjøpt fra Intuitive Surgical (Sunnyvale, CA). Pasienten ble plassert i Trendelenburgs posisjon. En kirurg assisterer på pasientens høyre side og en sykepleier assisterer på venstre side av pasienten gjennom prosedyren. Den første 12 mm trokaren ble innført subumbilikalt og stump inn intraabdominalt, pneumoperitoneum ble etablert og de gjenværende trokarene ble innført deretter. Den operative metoden for radikal prostatektomi var i hovedtrekk basert på prosedyren fra Vattikuti-instituttet, tidligere publisert av Menon et al. Nervesparende prosedyre ble utført og ble registrert som enten ikke utført, unilateral eller bilateral. Den vesico-urethrale anastomosen ble sydd med Biosyn 2.0 dobbelarmert tråd og med teknikken tidligere beskrevet av van Velthoven et al.

3.3 Patologi

Prostataer ble straks sendt til avdeling for patologi og preparering og analyse. Preparatene ble analysert med hensyn på kirurgiske marginer som følger: fri reseksjonsflate/ikke fri reseksjonsflate med hensyn på apeks/laterale kant/basis. Histopatologisk klassifisering ble også gjennomført med hensyn til Gleason score og sum, og patologisk stadie i henhold til UICC, se også figur 5 og 6. Eksemplarene ble vurdert av patologer med mer enn 10 års erfaring innen uropatologi.

3.4 Preoperativ konsultasjon og postoperativ oppfølging

Siden Radiumhospitalet er et tredjelinje kreftsykehus, er nesten alle pasienter diagnostisert andre steder med prostatacancer. Pasienter ble henvist til Radiumhospitalet og preoperativt undersøkt på nytt med transuretral ultralyd og rektal eksplorasjon i tillegg til at snitt ble innkalt til Radiumhospitalet og vurdert på nytt av patologer her. Ved konsultasjonen er også en sykepleier til stede for å videre diskutere bivirkninger og postoperativ oppfølging. Postoperativt kommer pasienten til poliklinikken 1-2 uker etter operasjonen for å fjerne urinkateter. Ved denne konsultasjonen er det også sykepleier til stede for å kunne samtale med pasienten om videre postoperative følger, mest med hensyn på bedring av urininkontinens og ereksjonssvikt. Den andre oppfølgingen ble vanligvis satt opp til seks uker etter operasjon, deretter etter tre måneder, seks måneder og ett år.

Opplysningen er blitt ført opp av leger/sykepleiere ved preoperativ vurdering og operasjonstidspunkt. Opplysninger rundt patologisvar og oppfølginger er dels blitt ført inn av behandlende lege, mesteparten er blitt ført inn i ettertid ved gjennomgang av journaler (papir og elektronisk). Materialet som presenteres her er for de første 150 pasientene som er blitt operert med DaVinci-systemet på Radiumhospitalet og dermed i Norge.

MedInsight har innebygde funksjoner som gjør det enkelt å hente ut statistikk. Grafer for preoperativ staging (klinisk T-stadie og PSA), preoperative Gleasonverdier, histologiske svar (pT-stadie, marginer, Gleason) og nervesparing er hentet ut direkte fra MedInsight. Grafer for urinlekkasje og ereksjonsevne er laget ved å hente ut tall fra MedInsight og som man så har laget grafer av uten hjelp av MedInsight. Disse siste kunne ikke hentes direkte ut, da de er laget på grunnlag av kontrolloppfølgingene, og disse har ikke alltid vært etter nøyaktig det tidsrom som vises på grafene (6 uker, 3 måneder, 6 måneder, 12 måneder for urinlekkasje, 12 måneder for ereksjonsevne). De måtte derfor telles opp manuelt og tilnærmes til nærmeste undersøkelsestidspunkt.

4 Resultater

Operasjonstid var gjennomsnittelig 151 minutter (90-308). Ingen pasienter har trengt blodtransfusjoner, gjennomsnittelig blodtap peroperativt var 115 ml (0-800). En pasient fikk en lungeemboli i den peroperative fasen. Ved ett tilfelle måtte man konvertere til åpen operasjon grunnet teknisk (robot) svikt.

Liggetiden er lav med gjennomsnitt <3 døgn. Fire pasienter har fått anastomosestrikturer postoperativt som er blitt behandlet konservativt (blokket) med godt resultat. To pasienter ble laparotomert, en grunnet ileus. 16 pas hadde vedvarende forhøyet PSA eller PSA residiv etter operasjonen.

Ved klinisk fastsetting av T-stadie ble 139 av 150 pasienter (92,7 %) vurdert til å være $\leq T2c$. 67 pasienter (44,7 %) ble vurdert til å være $\leq T1c$ (fig. 2).

PSA før operasjon var <10 for 86 av 135 pasienter (63,7 %), 8 pasienter (5,9 %) hadde PSA >20 (fig. 3).

124 av 150 pasienter (84,7 %) ble klassifisert med Gleason $\leq 3+4$ preoperativt (fig). 77 pasienter (51,3 %) ble vurdert til å ha Gleason ≤ 6 (fig. 4).

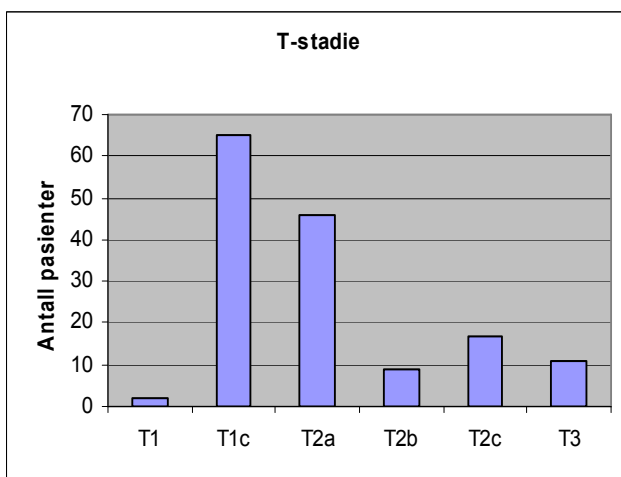
Ved fastsetting T-stadie fra patolog (pT) ble 98 av 150 pasienter (65,3 %) vurdert som $\leq pT2c$, til sammenligning 139 pasienter (92,3 %) ved preoperativ vurdering. 4 pasienter ble vurdert til $\geq pT4$ (fig. 5).

Ved vurdering av Gleason på resesert preparat fikk 100 av 150 pasienter (66,7 %) en score på 3+4 eller mindre, til sammenligning 124 pasienter (82,3 %) ved preoperativ vurdering (fig. 6).

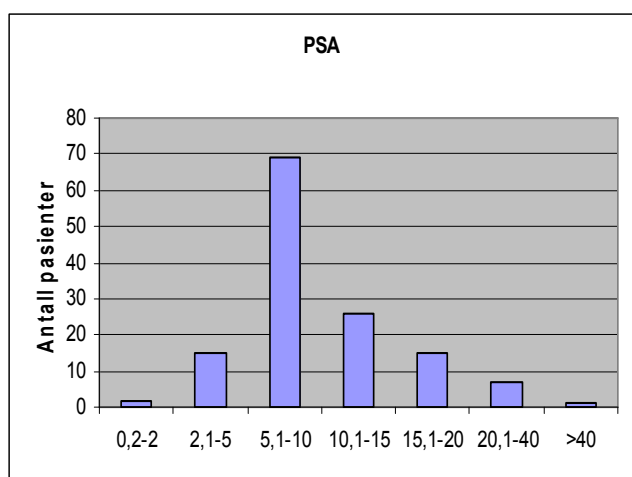
93 av 150 pasienter (62 %) ble vurdert til å ha frie marginer. Medregnet gruppen med usikre

marginer blir tallet 106 (70,7 %). Det var færrest pasienter som hadde ufrie marginer ved apex, kun 3 (2 %) (fig. 7).

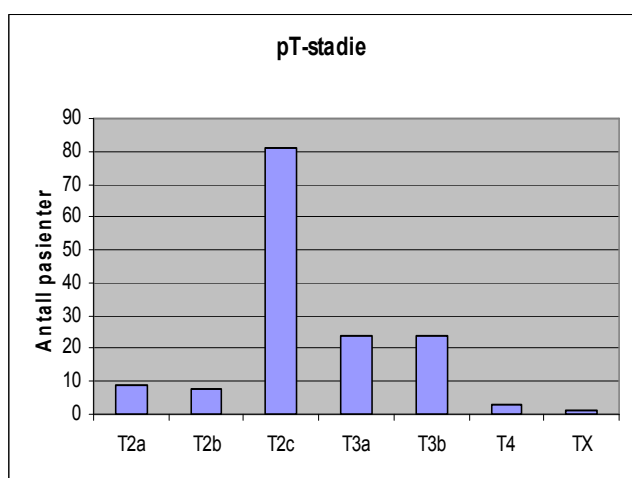
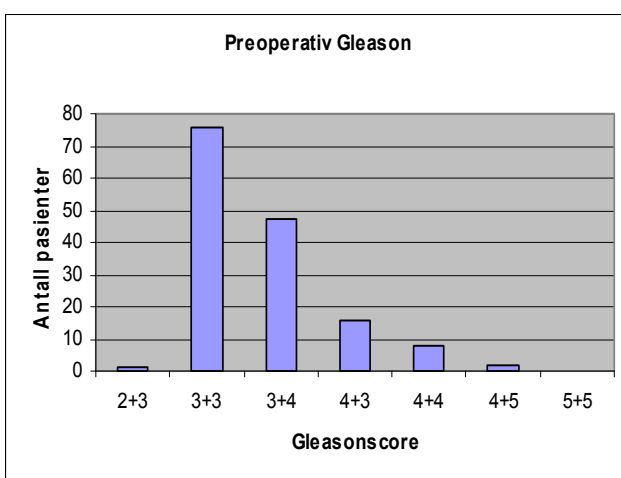
Allerede seks uker etter operasjon hadde 79 % av pasientene kun dråpelekkasje eller ingen lekkasje. Helt fram til ettårskontrollen fikk progressivt flere og flere bedre kontroll. Ved ettårskontroll hadde 98,6 % ingen lekkasje eller dråpelekkasje, 83 % hadde ingen lekkasje. Da det varierte noe hvilke follow-uper pasientene kom på, er framstillingen prosentvis da man mangler en del av disse (fig. 8) Man oppnådde bilateral nervesparing hos 52 av 150 (34,7 %) av pasientene. 73 av 150 (48,7 %) ble operert med unilateral nervesparing (fig. 9). Ett år etter operasjon hadde 9,1 % av pasientene god ereksjonsevne uten hjelpemidler, 5 % hadde noe nedsatt evne uten hjelpemidler. Med hjelpemidler hadde 51,2 % god evne eller noe nedsatt evne, 48,8 % hadde dårlig eller ingen evne (fig. 10).



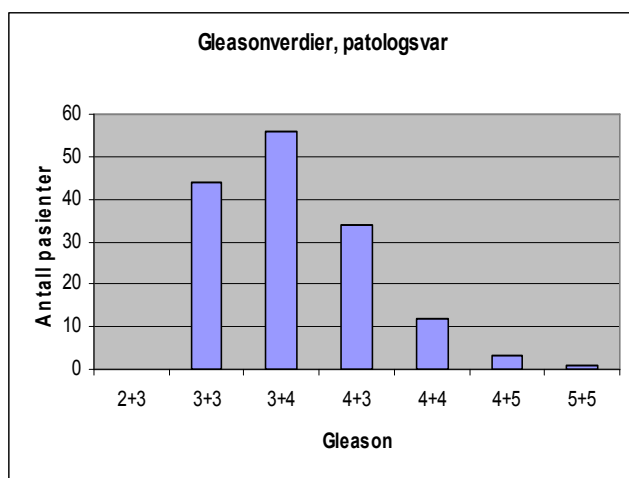
Figur 2.



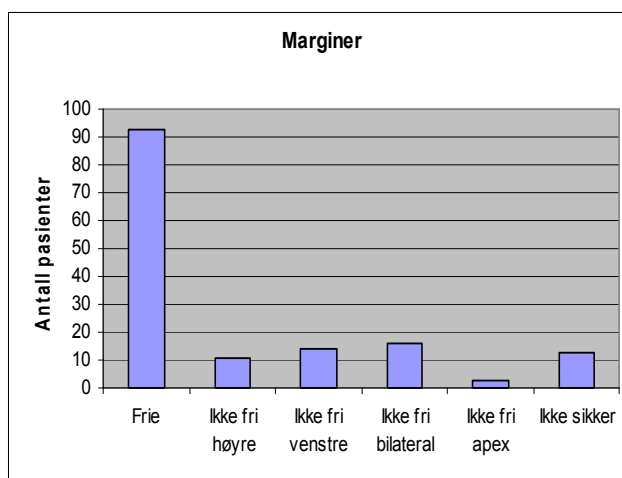
Figur 3.



Figur 4.

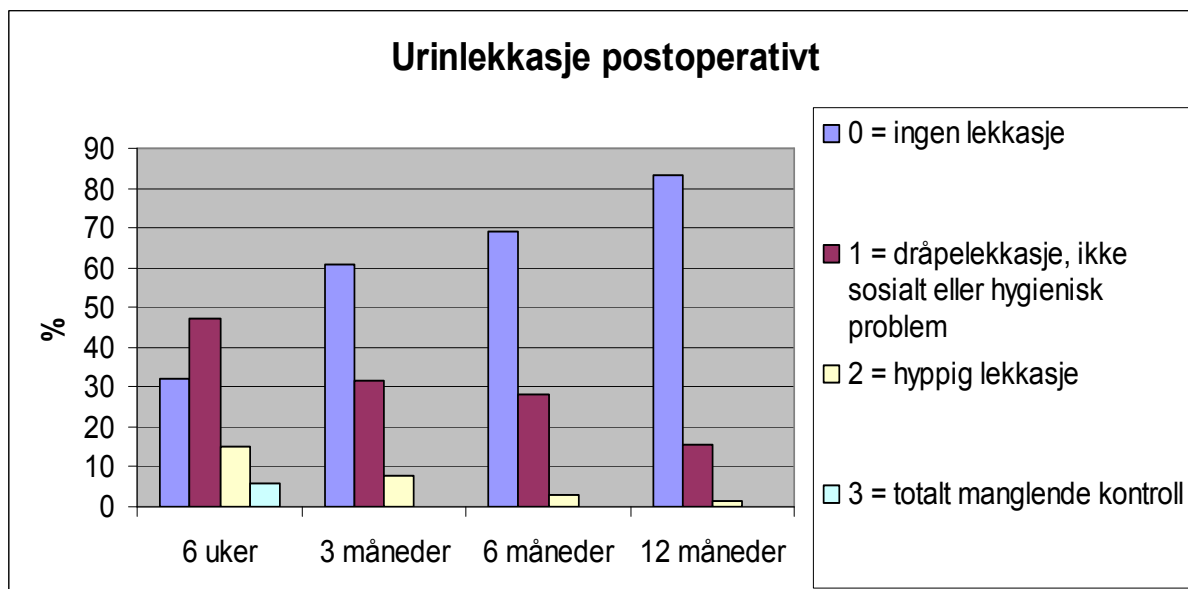


Figur 5.

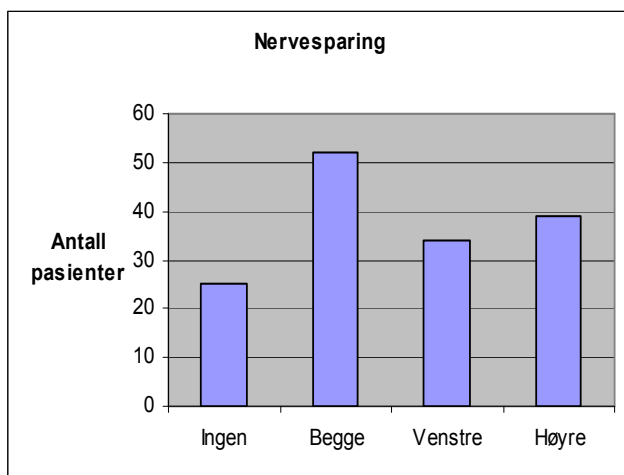


Figur 6.

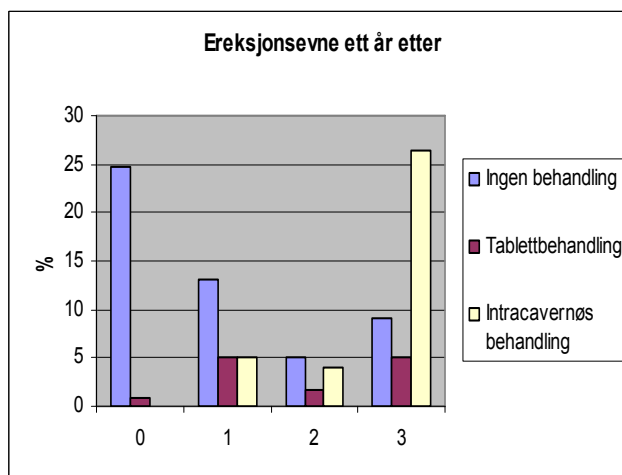
Figur 7.



Figur 8.



Figur 9.



Figur 10.

0=Ingen ereksjonsevne.

1=Svært nedsatt evne.

2=Noe nedsatt ereksjonsevne.

3=God ereksjonsevne.

5 Diskusjon

Målet med en radikal prostatektomi er god kontroll på kreftsykdommen. Dernest ønsker man opprettholdelse av god livskvalitet, ved at pasienten har få bivirkninger etter operasjonen, og at han gjenvinner god urinkontinens og om mulig også ereksjonsevne.

Det sees en tydelig tendens både når det gjelder T-stadie og Gleason-score, at det endelige histopatologiske svaret har en alvorligere grad enn det som ble antatt ved den preoperative vurderingen (fig. 2,4,5,6). Preoperativt ble 92,3 % av pasientene vurdert til T-stadie $\leq 2c$, mot postoperativt 65,3 %. Andelen av pasienter som hadde Gleason 3+4 eller bedre ble vurdert til 66,7 % av pasienter preoperativt, mot postoperativt 82,3 %. Hva årsaken til dette er kan man bare spekulere i. Man kan anta at man ved en sylindربیopsi ikke treffer de mest angrepne områdene av prostata, og at dette fører til en for lav vurdering av Gleason. Det er også mulig at tumor har hatt noe tid til å utvikle seg på tiden mellom sylindربیopsi er tatt og fram til operasjon. Dette er mindre sannsynlig, etter hva man vet om hvor fort kreft utvikler seg. T-stadie er noe vanskeligere å fastslå

før operasjon, da man må stole på billeddfremstilling. Selv om bildeframstilling blir stadig bedre kan man ikke forvente samme nøyaktighet som ved mikroskopisk undersøkelse av en patolog. Hvorfor vurderingene går mot at det er mindre alvorlig enn det som egentlig er tilfelle kan ha bakgrunn i at man er redd for at pasienten ikke skal få en god nok behandling, for eksempel bli vurdert inoperabel.

93 av 150 (62 %) pasienter ble som ble operert hadde frie marginer til omgivende vev, som vurdert av patolog. Hvis en tar med pasientene som ikke hadde sikre marginer kommer vi opp i 70,7 %, eller omvendt at 29,3 % ikke har frie marginer. Andre forfattere har fått noe bedre resultat for frie marginer, der ikke fri margin varierer fra 15 til 23 %^{34,35,36,37}. Grunnen til at denne undersøkelsen har fått noe dårligere resultat kan være at de inkluderte pasientene hadde en mer avansert cancer. I andre studier oppgis andel pT \geq 3a til mellom 14-20 %, i denne undersøkelsen er andelen 34,7 %. Samme undersøkelser viser at frie marginer hos disse pasientene ligger på rundt 50 %. Til sammenligning har pasientene i denne studien med pT \leq 2c en ikke fri andel på 14,7 %, og gruppen med pT \geq 3a en ikke fri margin på 55,8 %. Resultatene ligger på omtrent samme nivå som i andre publikasjoner, og man må også ta med i beregningen at denne undersøkelsen er gjort på de 150 første opererte pasientene. Bortsett fra en³⁶ av de nevnte artiklene er alle gjort med operatører med mer erfaring med DaVinci-systemet.

16 pasienter (10,7 %) hadde vedvart forhøyet PSA eller fikk PSA residiv etter operasjonen. Dette er sammenlignbart med andre sentrasom rapporterer vedvart forhøyet PSA hos mellom 4 og 7,5 % av pasientene^{36,37}. Pasientpopulasjonen i denne studien har noe dårligere utgangspunkt når det gjelder T-stadie, inkludert en pasient som viste seg å ha perifer spredning, som kan forklare noe av diskrepansen. Det er ikke blitt sjekket opp PSA-residiv mot hvilket T-stadie pasientene hadde i denne omgang.

Resultatene på urinlekkasje viser at etter tre måneder var det over 92 % som havnet i gruppene for «ingen lekkasje» og «dråpelekkasje», og etter ett år var dette tallet på over 98 %. Andre som har tatt i bruk DaVinci-systemet rapporterer resultater for inkontinens på mellom 84-90 % etter ett år^{33,34}. Det er noe vanskelig å si om disse tallene er direkte sammenlignbare, da det opereres med «subjective continence» som mål for kontinens. Hvis vi kun tar resultat for «ingen lekkasje» er vi fremdeles på 83 %, er dette fremdeles et sammenlignbart resultat. Sammenlignet med andre operasjonsmetoder gir DaVinci-systemet bedre tall for urinkontinens³⁸.

Opplysningene om urinlekkasje er hentet inn av leger på poliklinikk, og man må ta høyde for at noen pasienter kanskje vil nedtone dette problemet da de finner det pinlig å ta opp med legen. På den annen side er det et problem som vil være ganske sjenerende i hverdagen, så det er samtidig grunn til å tro at insentivet for å ville ta det opp som et problem også er ganske stort. En feilkilde kan også være at legen mistolker hvor stort problem dette er for pasienten. Dette viste seg blant annet i at noen få pasienter faktisk gikk fra å være i gruppe 0 til å være i gruppe 1 ved neste kontroll, noe som virker å være usannsynlig. Neste feilkilde vil være personen som tolker legen sine notater. Få av legene førte sin oppfatning av urinlekkasje direkte inn i MedInsight, de fleste førte bare inn en setning i journalen som senere måtte tolkes. Disse kunne være av typen «lite plaget», «knappt noen lekkasje», «noen dråper når han løfter tungt». Det ble da opp til personen som tolket journalen å trekke linjen mellom 0, 1, 2 og 3. Sånn sett kan man si at noe av det som ser ut som et svært konkret tallmateriale ble nokså skjønsmessig vurdert, og gikk gjennom to ledd. Det antas at man klarte å trekke en linje mellom de som var mye plaget (gruppe 2 og 3) og de som var lite/ikke plaget (gruppe 0 og 1). Rasjonale bak dette er at manglende kontroll på vannlating er et såpass stort sosialt problem at det høyst sannsynlig vil bli tatt opp av pasienten. Ingen pasienter har i ettertid vært nødt til å få operert inn kunstig lukkemuskel.

Rundt 9 % hadde god ereksjonsevne ett år etter operasjon uten noen hjelpemidler. Med tablettbehandling kommer tallet opp i rundt 14 %. Dette er svakere resultat enn andre som har brukt samme teknikk kan vise til, der man har fått resultater på 53-84 %^{35,36,39}. Det er imidlertid vanskelig å sammenligne direkte, da hvordan man definerer ereksjonsevne varierer en del. Det er brukt begreper som «return to baseline function», «subjective potency» og «ability to penetrate». Definisjoner brukt i denne studien er «god ereksjonsevne», «noe nedsatt», «sterkt nedsatt» og «ingen». Men innenfor definisjonen i disse gruppene (utenom «ingen») ligger det at man klarer å gjennomføre et samleie, bare varierende hvor ofte. Altså vil alle disse gruppene kunne havne innenfor for eksempel «ability to penetrate». Da ville resultatet bli på rundt 75 % etter denne definisjonen, altså et helt klart sammenlignbart resultat.

Pasientgruppen er ikke selektert for å undersøke for ereksjonsevne etter operasjon, i denne studien har man pasienter i mange forskjellige aldre med forskjellig grad av sykdom. Dette gjør også at det blir vanskelig å sammenligne med studier gjort spesielt opp mot denne spørsmålsstillingen. I tillegg vet vi ikke noe om ereksjonsevne før operasjonstidspunkt, noe som helt klart er viktig i denne sammenheng, da det er rimelig å anta at en del av pasientene hadde nedsatt evne på forhånd. Impotente menn vil alle havne i gruppen for ingen ereksjonsevne uten at det har noe med operasjonsteknikk å gjøre og dermed forringe resultatene våre uansett. Videre har vi en ganske stor

gruppe på 26 % som har god ereksjonsevne med intracavernøs behandling. Intracavernøs behandling vil ved riktig bruk gi ereksjon selv uten innervering av penis, og dermed sier dette egentlig lite om hva operasjonsteknikk har hatt å si for utfallet. Om alle disse ikke har noen evne uten behandling er vanskelig å fortolke, da databasen ikke er designet til å kunne notere begge disse parametrene samtidig.

Et annet moment er at bare 52 (34,7 %) av pasientene er operert med bilateral nervesparing. 73 (48,7 %) er operert med unilateral sparing, og 25 (16,7 %) er operert uten nervesparing. Dette på grunn av at pasientene hadde ulikt stadie av cancer. Man kan diskutere hvor relevant det er å se på hele gruppen under ett når man sammenligner med andre sentra som har mer selekterte grupper. På et senere tidspunkt kan det være mer aktuelt å for eksempel se på resultater hos gruppen som har fått bilateral nervesparing.

Regnes god evne og noe nedsatt evne som et bra resultat, får man at til sammen ca. 50 % av pasientene hadde et bra resultat. Av den resterende gruppen (ingen evne og sterkt nedsatt evne) er det 38 % som ikke bruker noen form for behandling, og man kan gå ut fra at mange av disse ikke har noe ønske om behandling på grunn av manglende libido, manglende interesse fra partner eller fordi de er enslige. Da står man igjen med en liten gruppe på litt over 10 % som faktisk bruker hjelpemidler men allikevel har sterkt nedsatt eller ingen funksjon. Dette er kanskje vanskelig å trekke noen klare konklusjoner ut av dette, men det er rimelig å anta at de fleste som ønsker en seksualfunksjon oppnår et tilfredsstillende nivå av funksjon.

Også her gjelder mange forbehold om innhenting av informasjon som nevnt under diskusjonen om urinlekkasje. Ereksjonsevne er nok et vanskelig tema for noen å ta opp, og kanskje heller ikke det legen vil være ivrigst med å spørre om. I motsetning til ved urinlekkasje vil nok ikke dårlig ereksjonsevne være noe man nødvendigvis tar opp, og de samme forbehold med tolking av tolking spiller inn her. Av og til er dette slett ikke nevnt i journalene, og det som nevnes er slett ikke alltid like lett og tolke, som man kanskje kan tenke seg. Men man har også ganske gode opplysninger på mange av pasientene, og selv om resultatene i virkeligheten ikke er så klare som de virker når de settes opp i en tabell, er det likevel grunn til å tro at man har et noenlunde bra bilde av virkeligheten.

Gjennomsnittelig operasjonstid ble 151 (90-308) minutter. Andre sentra som bruker DaVinci systemet har en gjennomsnittelig operasjonstid på 163-342 minutter^{35,36,37}. Det er mest naturlig å sammenligne seg med undersøkelsen til Mikhail et al.³⁶, da denne tar for seg de 100 første pasientene de hadde, og fikk en gjennomsnittelig operasjonstid på 342 minutter, mer enn dobbelt så mye som ved vår undersøkelse. Men selv sammenlignet med mer erfarne sentra er den

gjennomsnittelige operasjonstiden fremdeles kortere.

5.1 Konklusjon

Denne undersøkelsen kommer noe dårligere ut resultatmessig enn andre sentra vi kan sammenligne oss med når det gjelder marginer og vedvarende forhøyet PSA, men det er en ganske liten forskjell. Det må tas hensyn til at denne pasientgruppen hadde et noe dårligere utgangspunkt, og at det er de 150 første som har blitt operert med denne teknikken i Norge.

Resultatene for urinkontinens er gode, med opptil 98 % som hadde lite eller ingen plager etter ett år. Dette er noe bedre enn andre som bruker samme operasjonsteknikk, men det er noe vanskelig å sammenligne tallene direkte da definisjonene kan variere noe. Sammenlignes bare gruppen som hadde «ingen lekkasje» så er denne undersøkelsen fremdeles oppe i 83 %, omtrent på nivå med andre sentra.

9 % av pasienten hadde god ereksjon etter ett år uten hjelpemidler. Dette er en del dårligere enn andre sammenlignbare undersøkelser, men denne undersøkelsen har brukt en uselektert gruppe, og ereksjonsevne i forkant av operasjonen er ukjent, noe som gjør det veldig vanskelig å sammenligne disse tallene. Ca. halvparten av pasienten har god eller noe nedsatt evne med behandling, rundt 11 % har svært nedsatt eller ingen evne selv om de får behandling. På bakgrunn av dette er det sannsynlig at de aller fleste som ønsker det oppnår ereksjonsevne.

Både for ereksjon og urinkontinens kan man vanskelig trekke noen gode konklusjoner ved sammenligning, da andre sentra som regel har svært selekterte pasientkriterier.

Resultatene for operasjonstid viste at gjennomsnittelig operasjonstid ble bedre enn selv for erfarne operatører. Her er det enklere å sammenligne direkte, da pasientgrunnet ikke skulle ha så mye å si for operasjonstid. Fedme vil eventuelt kunne være en faktor, det er ikke undersøkt i denne studien. Hvor avansert cancer pasienten har vil også ha noe å si for operasjonstiden, pasientpopulasjonen i denne studien har stort sett hatt mer avansert sykdom enn de sentra som sammenlignes med her, så det kan ikke forklare at operasjonstiden i denne undersøkelsen er kortere. Gjennomsnittelig blodtap peroperativt var 115 ml. Undersøkelser på andre sentra har gitt gjennomsnittsverdier fra 91 til 340 ml^{35,36,37}, godt sammenlignbare resultater. To av dem oppgir i tillegg å ha måttet transfundere flere pasienter, fra 1,7 til 5,4 % av pasientene, ingen av pasientene i denne undersøkelsen har trengt transfusjoner.

Med hensyn på peroperativ og postoperativ komplikasjoner kommer denne undersøkelsen godt ut

sammenlignet med andre som bruker samme teknikk. Tallene for urinkontinens er sannsynligvis gode, men det er vanskelig å trekke konklusjoner. Tallene for ereksjonsevne er dårligere enn for andre sentra, men pasientgruppen er uselektert, noe som gjør det vanskelig å sammenligne med undersøkelser som er gjennomført med strenge kriterier for inkludering.

6 Litteraturhenvisninger.

1. www. Kreftregisteret.no
2. Walsh, P.C., Epstein, J.I., and Lowe, F.C.: Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. *J. Urol.* 138:823, 1987
3. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004 Nov 15;101(10 Suppl):2371-490. Review.
4. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997 May 15;336(20):1401-8.
5. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet.* 2004 Apr 1;13 Spec No 1:R103-21. Epub 2004 Jan 28. Review.
6. Stoeckli R, Keller U: Nutritional fats and the risk of type 2 diabetes and cancer. *Physiol Behav.* 2004; 83: 611-5.
7. Kristal AR: Vitamin A, retinoids and carotenoids as chemopreventive agents for prostate cancer. *J Urol.* 2004; 171: S54-8; discussion S58.
8. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):82-6. Review.
9. Vitamin D and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004 Apr;229(4):277-84. Review.
10. Platz EA, Helzlsouer KJ: Selenium, zinc, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23: 93-101.
11. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al.: Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1219-24.
12. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr.* 2004 Dec;134(12 Suppl):3486S-3492S. Review.
13. Role of vitamins, minerals and supplements in the prevention and management of prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2006 Jan-Feb;32(1):3-14. Review.
14. Chodak, GW; Keller P, Schoenberg HW (May 1989). "Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination". *J Urol* 141 (5): 1136–8.
15. <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2007/04/26/psatest-viktigste-arsak-ti/index.xml>
16. Thompson I, Pauler D, Goodman P, Tangen C, Lucia M, Parnes H, Minasian L, Ford L, Lippman S, Crawford E, Crowley J, Coltman C (2004). "Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter.". *N Engl J Med* 350 (22): 2239-46.
17. <http://www.legehandboka.no/>
18. VAN Van Cangh PJ, De Nayer P, De Vischer L, Sauvage P, Tombal B, Lorge F, et al. Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/mL total PSA. *Urology* 1996;48(6A Suppl):67-70.
19. Morote J, Trilla E, Esquena S, Serrallach F, Abascal JM, Munoz A, et al. The percentage of free prostatic-specific

- antigen is also useful in men with normal digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen between 10.1 and 20 ng/ml. *Eur Urol* 2002;42(4):333-7.
20. Gleason DF, Mellinger GT, the Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58–64, 1974.
 21. Lilleby W, Torlakovic G, Torlakovic E, Skovlund E, Fosså SD. Prognostic significance of histologic grading in patients with prostate carcinoma who are assessed by the Gleason and World Health Organization grading systems in needle biopsies obtained prior to radiotherapy. *Cancer*. 2001 Jul 15;92(2):311-9.
 22. UICC- TNM Atlas 2005.
 23. G.W. Chodak, R.A. Thisted, G.S. Gerber, J.E. Johansson, J. Adolfsson, G.W. Jones, G.D. Chisholm, B. Moskovitz, P.M. Livne and J. Warner, Results of conservative management of clinically localized prostate cancer, *N Engl J Med* 330 (1994), pp. 242-248.
 24. P.C. Albertsen, J.A. Hanley, D.F. Gleason and M.J. Barry, Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer, *JAMA* 280 (1998), pp. 975–980.
 25. L. Klotz, Active surveillance for prostate cancer: for whom?, *J Clin Oncol* 23 (2005), pp. 8165-8169.
 26. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-80.
 27. <http://www.emedicine.com/med/topic3723.htm>
 28. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:880-914.
 29. Hummel S, Paisley S, Morgan A et al. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol. Assess.* 7, 1–157 (2003).
 30. Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4:233-241.
 31. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:944-952.
 32. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45(4):616-623 (C611/456).
 33. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of an-drogen suppression using goserelin in unfavorable- prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1013-1021 (C1011/1945).
 34. A Comparison of the Incidence and Location of Positive Surgical Margins in Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy and Open Retropubic Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology*, Volume 178, Issue 6, December 2007, Pages 2385-2390. Joseph A. Smith Jr., Robert C. Chan, Sam S. Chang, S. Duke Herrell, Peter E. Clark, Roxy Baumgartner and Michael S. Cookson.
 35. Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: Functional and Pathologic Outcomes with Interfascial Nerve Preservation *European Urology*, Volume 51, Issue 3, March 2007, Pages 755-763 Kevin C. Zorn, Ofer N. Gofrit,

Marcelo A. Orvieto, Albert A. Mikhail, Gregory P. Zagaja and Arie L. Shalhav.

36. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: First 100 patients with one year of follow-up. *Urology*, Volume 68, Issue 6, December 2006, Pages 1275-1279. Albert A. Mikhail, Marcelo A. Orvieto, Ehab S. Billatos, Kevin C. Zorn, Edward M. Gong, Charles B. Brendler, Gregory P. Zagaja and Arie L. Shalhav.
37. Laparoscopic radical prostatectomy: Conventional and robotic. *Urology*, Volume 66, Issue 5, Supplement 1, November 2005, Pages 101-104. Mani Menon, Alok Shrivastava and Ashutosh Tewari.
38. Urinary function after radical prostatectomy: a comparison of the retropubic and perineal approaches. *Urology*, Volume 53, Issue 5, May 1999, Pages 881-890. Mikel Gray, Gina R. Petroni and Dan Theodorescu.
39. Potency following robotic radical prostatectomy: A questionnaire based analysis of outcomes after conventional nerve sparing and prostatic fascia sparing techniques. *The Journal of Urology*, Volume 174, Issue 6, December 2005, Pages 2291-2296. Mani Menon, Sanjeev Kaul, Akshay Bhandari, Alok Shrivastava, Ashutosh and Ashok Hemal.