

## RADIKAL PROSTATEKTOMI

### Indledning

Radikal prostatektomi udføres i dag på flere danske urologiske afdelinger (i 2013 aktuelt på 5 hovedcentre, heraf et center med satellit-funktion). Siden en langsom start i 1995 er antallet af indgreb vokset år for år og i dag udføres mere end 1000 årligt i DK. Radikal prostatektomi udføres som åbent retropubisk præperitonealt indgreb, og har i flere år været tilbudt som laparoskopisk eller robotassisteret laparoskopisk indgreb (da Vinci). I dag tilbyder alle danske centre robotassisteret laparoskopisk radikal prostatektomi og antallet af robotassisterede indgreb overstiger antal åbne. Flere centre udfører i dag alene robotassisterede indgreb. Der blev i 2012 på landsplan i Danmark udført 1084 radikale prostatektomier, hvoraf 686 blev udført som robotassisterede laparoskopiske indgreb. Transperineal prostatektomi, som var den oprindelige teknik beskrevet i 1905, har i nogle centre uden for Danmark oplevet en renæssance, idet der teknisk kan være visse fordele. Ulempen har tidligere været manglende adgang til regionære lymfeknuder, men visse centre udfører indgrebet med samtidig (transperineal) lymfeknudeexairese (1). Forløbet efter såvel åben som laparoskopisk operation er imidlertid for de fleste patienters vedkommende meget lidt belastende og transperineal prostatektomi anvendes ikke i Danmark.

Operationen omfatter total fjernelse af prostata og vesikulæe seminales med efterfølgende vesiko-uretral anastomose. Uanset om operationen udføres åbent eller laparoskopisk, kan der foretages udrømning af regionære lymfeknuder i forbindelse med prostatektomien. Standard er, at kun patienter med en vis risiko for lymfeknudemetastaser får udført samtidig lymfeknuderømning. Det har i de seneste år været diskuteret, hvorvidt alle patienter bør have udført lymfeknuderømning, og hvorvidt denne bør udføres som udvidet (*extended*) eller som begrænset lymfeknude rømning fokuseret på fossa obturatorius (2).

Den operative teknik er forbedret betydeligt efter at Walsh i detaljer beskrev den regionale anatomi, og tillige beskrev en nervesparende teknik mhp. bevarelse af den erektile funktion (3). Adskillige mindre modifikationer af Walsh's teknik er siden beskrevet, bl.a. metoder til bedre præservasjon af nervefunktionen (4). Radikal prostatektomi er teknisk krævende, og der er evidens for, at en vis centralisering sikrer rutine og optimering af resultaterne (5-7).

Konventionel laparoskopisk teknik er i de seneste år afløst af robotassisteret laparoskopisk teknik (8). Den robotassisterede laparoskopiske teknik tillader meget nøjagtig dissektion med signifikant ringere blodtab end ved åben operation (9). Teknologien er ressource-krævende hvad angår udstyr og også til en vis grad hvad angår oplæring af personale. Indlæringskurven er generelt stejlere og indlæringsstiden derfor kortere end ved konventionel laparoskopisk. I øvede hænder er operationstiden sammenlignelig med åbne indgreb. I visse

tilfælde kan åben teknik være hensigtsmæssig; det kan dreje sig om patienter som tidligere har gennemgået omfattende abdominalkirurgiske indgreb eller patienter med cT3 tumorer eller stor risiko for pT3. Valg af metode må dog afhænge af operatørens erfaring, og for den erfarne operatør ses ingen begrænsninger ved robotassisteret laparoskopisk indgreb i forhold til åben operation.

I et studie fra 2009 (10) omfattende en kritisk gennemgang af 37 studier, hvor åben operation, konventionel laparoskopisk operation og robotassisteret laparoskopisk operation blev sammenlignet, konkluderedes det, at laparoskopisk operation havde fordele frem for åben operation i form af mindre blodtab, færre transfusioner, kortere kateterisationstid, kortere indlæggelsestid og færre komplikationer. Data vedrørende funktionelle resultater (kontinens og erektil funktion) samt onkologiske resultater adskilte sig ikke operationstyperne imellem. Konklusionerne skal tages med et vist forbehold, idet der kun var en enkelt randomiseret undersøgelse inkluderet i opgørelsen, og valideringen af kontinens og erektil funktion var generelt ikke standardiseret de publicerede arbejder imellem. Eksempelvis benyttedes kun i 2 arbejder IIEF-scoring (International Index of Erectile Function) (11) ved bedømmelse af rejsningsevne; ellers benyttedes selvudviklet validering eller åbent interview. I 2012 afholdtes en 2 dages konsensus-konference i Pasadena, U.S.A., hvor 17 førende eksperter på området foretog en systematisk litteraturgennemgang (12). Man konkluderede, at robotassisterede indgreb havde fordele i form af mindre blodtab og mindre transfusionsrate, medens der syntes at være minimale forskelle på kirurgiske komplikationer. De onkologiske resultater syntes ligeværdige, om end langtidsopfølgning på biokemisk recidivfrihed og cancerspecifik overlevelse ikke findes endnu (13). Tilgængelige data tyder på signifikant bedre kontinens og erektil funktion efter robotassisterede laparoskopiske indgreb (14;15), men der er visse metodologiske problemer. Hvad angår kontinens, er faktorer som patientens alder, BMI, comorbiditet, LUTS og prostatavolumen prædiktorer for post-operativ inkontinens uanset operationsmetode.

I et nyligt stort amerikansk studie inkluderende 77.616 mænd (16), som enten var opereret med åben operation (36,1 %) eller robotassisteret laparoskopisk operation (63,9 %), fandt man signifikant færre komplikationer ved robotassisteret operation hvad angik både intra- og postoperative *events*. Postoperativt indgik kardielle, respiratoriske, vaskulære, sår-, og andre medicinske og kirurgiske komplikationer samt transfusionsrate og indlæggelsestid. Generelt reduceredes komplikationsraten med antal udførte indgreb for begge typer indgreb. Centre med meget højt operationsvolumen, defineret som et volumen i øvre kvartil, havde de færreste komplikationer uanset operationstype. I et nyt studie fra UK, hvor *cost benefit* er sammenlignet for åben, konventionel laparoskopisk og robotassisteret operation (omkostninger opgjort i hht. *UK National Health Service*) fandtes (forventeligt) øgede omkostninger ved robotassisteret operation, men i tilgift en mere effektiv øgning i QALYs (*quality-adjusted life-years*), dog under forudsætning af, at det pågældende center opererede > 150 patienter om året (17).

Radikal prostatektomi er den eneste behandling for lokaliseret prostatacancer, som i et randomiseret forsøg har vist signifikante fordele frem for watchful waiting<sup>1</sup> hvad angår cancer-specifik overlevelse og risiko for senere dissemineret sygdom (18). Det var fortrinsvis patienter  $\leq 65$  år, som havde fordel af operation frem for observation. *Number needed to treat* var 15 for hele gruppen, 7 for patienter yngre end 65 år. I en efterfølgende analyse af samme materiale (19) fandt man, at patienter med cT1 sygdom/Gleason 6 næppe har nogen gevinst af operation. Analysen tyder heller ikke på gevinst ved operation af patienter ældre end 70 år. Et andet studie (PIVOT studiet) (20) fandt ingen signifikant reduktion i mortalitet eller cancer specifik mortalitet ved radikal prostatektomi vs. observation efter mindst 12 års follow-up. I retrospektive opgørelser kan der være stor variation i resultaterne af behandlingen, bl.a. afhængigt af hvilken population, der er opereret. Eksempelvis vil resultaterne af operation på screening-populationer med ringe tumorbyrde og mindre klinisk T-stadium påvirke de onkologiske resultater gunstigt i forhold til resultaterne af operation på individer fra ikke-screening populationer, som oftest har mere udbredt tumor.

### **Behandlingsvalg afhængigt af tumorstadium, alder og forventet restlevetid**

Hvorvidt en patient skal tilbydes radikal prostatektomi, og om operationen skal tilbydes som åbent eller laparoskopisk indgreb, om der skal udføres samtidig lymfeknude-exairese samt evt. forsøges nervebevarende operation, afhænger af en række faktorer såsom alder, ko-morbiditet, forventet restlevetid uden cancer, erektil funktion (fx IIEF-5 *score*) (11), klinisk tumorstadium, PSA-værdi samt biopsi-karakteristika i form af Gleason score, antal biopsier med cancer og % tumorinvolvering i enkeltbiopsier. Vedrørende den forventede restlevetid uden cancer er det ikke tilstrækkeligt, at gå ud fra patientens kronologiske alder, men der må i høj grad tages hensyn til den biologiske alder. Ud fra levetidstabeller kan den statistisk forventede gennemsnitlige restlevetid for en mand i en given alder findes. Der skal desuden i høj grad tages hensyn til komorbiditet. Dennes indflydelse på restlevetiden kan bl.a. estimeres via Charlson score (21;22). Ud fra tumorkarakteristika kan risikoen for recidiv efter radikal prostatektomi estimeres (23;24), og dermed gives mulighed for differentieret operationsteknisk tilgang. Der kan på baggrund af præoperativ viden om PSA, Gleason score og klinisk T stadium opstilles 3 risikogrupper, med forskellig prognose (tabel 1). Disse tre præ-operative risikofaktorer er de kardinalt vigtigste prognostiske faktorer for tumorudbredning, og indgår i nomogrammer for estimeret tumorudbredelse (lymfeknude metastaser, ekstrakapsulær vækst, indvækst i vesiculae seminales), bl.a. i Partin tabellerne, som sidst er revideret i 2013 (25). Man må være opmærksom på, at den prædiktive værdi af tabellerne kan variere fra population til population (26;27). Man skal tillige være opmærksom på, at der findes andre definitioner på risikostratificering, og risiko for recidiv efter kurativ behandling er i høj grad afhængigt af hvilken definition, der anvendes (28). Vi har i Danmark valgt at anvende D'Amico's definitioner.

---

<sup>1</sup> Betegnes nu i denne kontekst "active surveillance"

	Klinisk T-stadium	Gleason score	PSA
<b>Lav risiko</b>	cT1c – cT2a	< 7	< 10
<b>Intermediær risiko</b>	cT2b	7	10 - 20
<b>Høj risiko</b>	> cT2b	> 7	> 20

Tabel 1. Risikogrupper i flg. D’Amico (23;24)

### Stadium cT1a – cT1b

Denne gruppe patienter falder uden for D’Amico klassifikationen. Det drejer sig om patienter med ikke-palpabel tumor, som har fået stillet diagnosen prostatacancer i forbindelse med transuretralt indgreb. Patienterne adskiller sig fra cT1c – cT2a ved at have en ikke-negligeabel risiko for sygdomsprogression.

T1a tumorer har en progressionsrisiko efter 10-13 år på 50 % (29). T1b tumorer har en mere aggressiv adfærd med overvejende sandsynlighed for progression efter 5 år (29). Man skal være opmærksom på, at disse observationer blev gjort i patientmateriale før PSA æraen. Et stort svensk registerstudie over mænd opereret i perioden 1970 – 2003, viste en cancerspecifik mortalitet 10 år efter TURP eller transvesikal prostatektomi på hele 26,6 % (30). Den procentuelle andel af opererede, som fik diagnosticeret cancer ved indgrebene faldt dog drastisk i perioden, givetvis som følge af bedre præ-operativ diagnostik med PSA måling (31). Der var en klar tendens til faldende cancerspecifik mortalitet blandt de, som var diagnosticeret i de senere år. Det forklarede ved *lead time bias* og muligvis også bedre behandling.

Et spørgsmål som melder sig ved rådgivning af disse patienter, er risiko for resttumor og dermed risiko for progression af cancersygdommen, hvis der ikke institueres kurativ behandling. Der er en reel risiko for pT0 stadium efter radikal prostatektomi hos disse patienter, og i litteraturen angives forekomsten af pT0 at variere fra 2 % til 60,7 % (32). De eneste prædiktorer for tilstedeværelse af resttumor har i flere arbejder vist sig at være PSA målt før og efter kirurgisk behandling for infravesikal obstruktion, samt den aktuelle Gleason score i resektatet. Risikoen for recidiv efter radikal prostatektomi vistes alene at afhænge af PSA målt efter operationen for infravesikal obstruktion samt Gleason score (33). Der foreligger studier, som kan bidrage til rådgivning af denne patientkategori. Man fandt en risiko for pT0 på 3,8 % hvis PSA efter TURP var > 1 ng/ml. pT0 risikoen steg til 14,8 % hvis PSA før TURP var > 2 ng/ml samtidigt med at PSA efter TURP var < 1 ng/ml, medens risikoen for pT0 steg til hele 42,3 % hvis PSA før TURP var < 2 ng/ml og PSA efter var < 1 ng/ml (32)

Der anbefales ikke systematisk re-biopsi for diagnostik af resttumor, men re-biopsi kan være nyttig for at kortlægge evt. resttumor med henblik på planlægning af operationsmetode, fx. nervebevarende operation.

Operationen kan være teknisk særdeles krævende, såfremt der er foretaget omfattende resektion af prostata. Især efter kapselperforation og ekstravasation af skyllevand/urin, eller hvis der kun er efterladt en lille prostatarest, kan dissektionsarbejdet være vanskeligt og besværliggøre evt. nervebevarende operation. Nogle operatører anbefaler, at man derfor venter 12 uger efter transuretralt indgreb førend radikal prostatektomi udføres, især hvis man ønsker at udføre nervebevarende operation.

## **Behandling af patienter i lavrisikogruppen**

### **Stadium cT1c – cT2a og Gleason score < 7 og PSA < 10**

Patienter i denne kategori har mindst risiko for recidiv efter radikal prostatektomi. Det er principielt de samme, som, afhængigt af patientens alder, kan tilbydes *active surveillance* (se afsnittet herom). Bemærk at lavrisikogruppen starter ved cT1c! Ikke palpabel tumor, fundet på baggrund af PSA forhøjelse (cT1c), udgør i dag en stigende andel af de tumorer som diagnosticeres. Den seneste årsrapport fra DUCG (34) viser, at der fortsat er mangelfuld indberetning af kliniske tumorstadium til den landsdækkende database. Hvor stor en andel lav-risiko patienter aktuelt udgør i DK, er det derfor umuligt at udtale sig om, men et forsigtigt gæt lyder på, at andelen af høj- og intermediærrisiko sygdom fortsat udgør en meget stor andel af nydiagnosticeret PC i DK. På baggrund data fra USA kan det, selv i en screeningpopulation, estimeres, at 85 % af mænd i lavrisikogruppen tilbydes eller tilvælger aktiv behandling (35).

I en screeningpopulation fandtes op til 16 % af ikke palpable tumorer at være insignifikante, dvs. tumorer, som med ringe sandsynlighed ville have påvirket patientens levetid (36). På den anden side er en ikke ringe andel af tumorerne mere avancerede end biopsierne lader formode, og op til 30 % er enten lokalavancerede ved endelig diagnose eller har en højere Gleason score end biopsierne viste (37).

Patienter, som ikke umiddelbart opfylder kriterierne for *active surveillance*, eller som ikke ønsker denne mulighed, og som har mindst 10 års forventet restlevetid, kan tilbydes aktiv behandling.

## **Behandling af patienter i intermediær risikogruppen**

### **Stadium cT2b og/eller Gleason 7 og/eller PSA 10 - 20**

Ved retrospektivt at sammenligne resultaterne fra patienter, som havde fået foretaget radikal prostatektomi og som præoperativt opfyldte kriterierne for *active surveillance* fra 3 individuelle *active surveillance* protokoller (hvor man vel at mærke accepterede *active surveillance* hos patienter med Gleason 7), fandt man, at 15 – 18 % havde ekstrakapsulær vækst, 16 – 19 % positive resektionsrande, og 3–5 % indvækst i vesiculæe

seminales. 5-års progressionsfri overlevelse efter operation var 84 – 89 %. Gleason score > 6 var den stærkeste prädiktor for progression (38;39). Ved cT2 sygdom er progressionsrisikoen betydelig og ved ubehandlet cT2b–cT2c vil > 70 % progredierte inden for 5 år (40). Mænd med Gleason 7 tumorer har uden kurativ behandling 18–30 % cancerspecifik mortalitetsrisiko over en 15-årig periode (41).

Radikal prostatektomi kan tilbydes som en god behandlingsmulighed til patienter i intermediær risikogruppen, som har en estimeret restlevetid uden cancer på mindst 10 år.

## **Behandling af patienter i høj-risikogruppen**

### **Stadium > cT2b og/eller Gleason > 7 og/eller PSA $\geq$ 20**

Mænd i højrisikogruppen har en meget stor risiko for at dø af deres sygdom indenfor 10 år efter diagnose (42). 30-50 % har potentiel risiko for lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet, 40 % progredierer til metastatisk sygdom inden for 5 år og 65 % inden for 10 år. Det er især i denne gruppe kurativ behandling kan gøre en forskel hvad angår cancerspecifik overlevelse (43;44). Stephenson fandt således i et materiale omfattende 12.677 patienter, som var behandlet med radikal prostatektomi, 1.962 patienter, som opfyldte D'Amico kriterierne for høj-risiko sygdom. 10- og 15-års prostatacancer specifik mortalitet i denne gruppe var henholdsvis 8 % (95 % konfidensinterval 7 - 10 %) og 19 % (95 % konfidensinterval 14 – 24 %) (45).

### **Lokaliseret prostatacancer:**

#### **Operation, ekstern strålebehandling eller androgen deprivations behandling?**

Der foreligger ingen randomiserede studier, som kan give et præcist svar på dette spørgsmål. I et meget stort studie, baseret på data fra 7.538 mænd i CaPSURE registeret, publiceret i 2010, sammenlignede man cancer specifik mortalitet og *all cause* mortalitet i en veldefineret, multicenter prospektiv kohorte af patienter med lokaliseret PC (Bemærk: defineret som  $\leq$  cT3a, N0), og som var behandlet med enten radikal prostatektomi, ekstern strålebehandling eller androgen deprivations-terapi (46). Der fandtes flere forskelle grupperne imellem, bl.a. aldersforskelle, forskelle i co-morbiditet og i sygdommens aggressivitet vurderet ved bl.a. Kattan score (47). Efter korrektion for bl.a. disse faktorer, fandtes i forhold til radikal prostatektomi en fordobling af risikoen for død blandt de strålebehandlede og en tredobling blandt de som alene var androgen deprivationsbehandlet. Den største forskel fandtes blandt *high risk* patienter.

### **Lokal avanceret tumor stadium cT3a**

Ved operation af klinisk T3 cancer er der rapporteret om 49 - 50 % biokemisk recidivfrihed 15 år postoperativt og om cancerspecifik mortalitet i samme periode på blot 16 % (48;49). Adjuverende behandling indgik imidlertid også, og det er vanskeligt at vide, hvad den reelle værdi af radikal prostatektomi alene var. Hos patienter med cT3 tumorer og Gleason  $\geq$  8 fandt van Poppel et al. biokemisk recidivfrihed 5 og 10 år postoperativt hos hhv. 51 % og 39 % (48). Flere arbejder, hvor resultaterne af radikal prostatektomi

sammenlignedes med resultaterne af gængs ekstern strålebehandling i kombination med adjuverende endokrin behandling, viste sammenlignelige resultater hvad angår cancer specifik overlevelse (50;51). I en opgørelse fra Mayo klinikken fandtes en cancer specifik 20 års overlevelse på 81 % ved operation af cT3 tumorer, 26 % blev *down gradet* til pT2 (52)

Nøje udvalgte patienter med klinisk T3a tumor kan tilbydes radikal prostatektomi. Det er specielt patienter med et mindre omfang af kapselgennemvækst, som vil kunne tilbydes operation, og om patienten er operabel bør ses i sammenhæng med patientens øvrige prognostiske parametre. I et nyligt studie fandt Briganti et al., at 37 % af *high risk* patienter havde negative resektionrande (*specimen confined disease*), og disse havde en 10 års biokemisk recidiv fri overlevelse på 66 %, og en cancer specifik overlevelse på 98 %. På den baggrund udvikledes et nomogram, som forudsiger sandsynligheden for *specimen confined disease* (53). Kombinationen af cT3 tumor med høj Gleason score og høj PSA, gør mange patienter mindre egnede til operation. De fleste anbefaler ikke operation ved indvækst i sphincter urethrae. Det er den enkelte kirurgs valg, hvorvidt operation er en mulighed, og det må nøje vurderes om patienten er teknisk operabel. Der bør altid udføres lymfeknudeexairese, og patienten skal på forhånd orienteres om en stor risiko for lymfeknudemetastaser. Der må også informeres om muligheden for positive resektionsrande og om muligheden for postoperativ endokrin behandling i tilfælde af lymfeknudemetaser (54). Ved positive resektionsrande er patienten kandidat til salvage strålebehandling ved PSA recidiv. Man skal til enhver tid have for øje, at ekstern strålebehandling kombineret med hormonterapi er et evidensbaseret alternativ, og cT3 patienter, som opereres, bør følges prospektivt.

### **Gleason score 8 – 10 (*high grade*) tumorer**

Tumors differentieringsgrad har stor betydning for chancen for at helbrede sygdommen og dermed risikoen for at dø af prostatacancer. I et populationsbaseret studie, hvor radikal prostatektomi, ekstern strålebehandling og observation sammenlignedes afhængigt af tumor grad, fandt man størst overlevelsesgevinst ved operation frem for strålebehandling blandt lavt differentierede tumorer, men selektionsbias og tidligere tiders lavere stråledosis kan også være medvirkende årsag (55). Kupelian fandt således en klar sammenhæng imellem stigende stråledosis og lavere risiko for *local failure* og metastatisk sygdom 7 år efter behandling i en population af 919 patienter med cT1-T3, N0, M0 tumor, behandlet med lokal strålebehandling uden adjuverende endokrin behandling (56).

Jo højere Gleason score, jo større risiko for involvering af vesikulæe seminales, lymfeknuder og kapselpenetration. Nomogrammer kan konsulteres med henblik på dette, og risikoen for avanceret sygdom diskuteres med patienten. En ikke negligabel bioptisk overestimering af Gleason *score* skal have in mente. Man må være opmærksom på, at der er en relativt høj andel af *high grade* tumorer, som nedgraderes ved

endelig mikroskopi af operationspræparatet (45 %). Disse patienter har signifikant bedre biokemisk recidivfri overlevelse, især når det drejer sig om cT1c tumorer (57). Manoharan et al. (58) fandt, at 31 % af tilsvarende patienter blev Gleason score-nedgraderet. Disse patienter havde biokemisk recidivfrihed på 41 % vs. 31 % hos de som ikke kunne nedgraderes.

## **PSA > 20**

Det anbefales normalt ikke at foretage radikal prostatektomi ved PSA værdier større end 20 på grund af den store risiko for avanceret sygdom. Imidlertid kan der i visse tilfælde ses meget høje PSA-værdier også ved lokaliseret sygdom. Hvis der ved meget høje PSA værdier findes uoverensstemmelse imellem PSA-værdier på den ene side, og Gleason score og klinisk stadium på den anden side, og der ikke påvises dissemineret sygdom ved gængse billedmodaliteter, kan det hos yngre mænd uden komorbiditet overvejes at foretage radikal prostatektomi. Det kan stærkt anbefales at foretage re-biopsi inden endelig beslutning. Hos udvalgte patienter kan den biokemiske recidivfri overlevelse ligge på omkring 50 % (59). Findes der ved operationen pT2 tumor, er langtidsresultaterne gode.

Tilbydes patienter med højrisiko sygdom radikal prostatektomi, er det blandt andet med sigte på at opnå lokoregional kontrol. En ikke ringe risiko for nødvendig efterfølgende strålebehandling er til stede, hvilket patienten nødvendigvis skal informeres om præ-operativt. Adjuverende endokrin behandling kan ligeledes komme på tale.

## **Lymfeknudeexairese**

Der er generel enighed om, at lymfeknudeexairese kan udelades hos lavrisiko patienter, dvs. patienter med PSA < 10 ng/ml og Gleason  $\leq$  6 og stadium cT1c – cT2a. Der er også generel enighed om, at der altid bør udføres lymfeknudeexairese i højrisikogruppen. I intermediær-risikogruppen kan der via nomogrammer for lymfeknudeinvolvering findes andre kombinationer af PSA-værdi, Gleason score, og klinisk T-stadium, som ligeledes udviser beskeden risiko for lymfeknudeinvolvering, ligesom antal positive biopsier og tumorinvolvering i enkeltbiopsier kan være af betydning for beregning af risiko for lymfeknudemetastaser (60-62). Det kan være vanskeligt at anbefale en absolut risikogrænse, som bør udløse beslutning om lymfeknudeexairese. Således bør der være en rimelig balance imellem på den ene side den øgede morbiditetsrisiko ved lymfeknudeexairese og på den anden side fordelene ved at udføre indgrebet. I de europæiske guidelines anbefales en grænse på 5 % (se afsnittet om staging). Briganti nomogrammet til prædiktion af lymfeknudemetastaser har vundet udbredelse, og anbefales anvendt (62;63). Nomogrammet er



nyligt eksternt valideret (64;65). Da prostatacancer sjældent er unilateralt lokaliseret, selvom biopsierne kun er unilateralt positive (66;67), anbefales altid bilateral lymfeknudeexairese.

Lymfeknudeexairese har i vidt omfang været udført som et begrænset indgreb omfattende lymfeknuderne i fossa obturatorius. I de senere år er der imidlertid publiceret flere arbejder, hvor udvidet lymfeknudeexairese er beskrevet (68-71). Lymfeknudeexairese er den sikreste metode til påvisning af lymfeknudemetastaser og ved udvidet lymfeknudeexairese omfatter operationen lymfeknuderne i fossa obturatorius, langs iliaca eksterna karrene begrænset lateralt af nervus genito-femoralis, langs iliaca interna karrene og præ-sakralt begrænset medialt af urinblæren og langs iliaca communis karrene afgrænset kranielt af ureter. Udvidet lymfeknudeexairese har fordele i form af større høst af lymfeknuder (39;71), og dermed sikrere stadietildeling. En stor del af lymfeknudemetastaser fundet ved udvidet lymfeknudeexairese, findes uden for det traditionelle område i fossa obturatorius (68). Sikrere stadietildeling vil med større sandsynlighed kunne udpege patienter, som skal tilbydes supplerende behandling postoperativt, eksempelvis adjuverende endokrin behandling (54).

Der er formentligt en større risiko for komplikationer ved udvidet lymfeknudeexairese, herunder lymfoledannelse, lymfødeme, dyb thromboflebit, blødning, hæmatom, kar- og nerveskade og ureterlæsion (71). Hvor flere publikationer beskriver signifikant flere komplikationer ved udvidet lymfeknudeexairese (72;73), findes også flere, som ikke finder signifikant forskel (68;74). Udføres operationen laparoskopisk transperitonealt, vil der være mindre risiko for lymfoledannelse på grund af drænage til peritoneum. Ved udvidet operation er der beskrevet risiko for dyb venethrombose (1,6 – 4,4 %) og lungeemboli (2,1 – 2,7 %) (68;69). Der foreligger til dato ikke prospektive randomiserede studier, som viser, at lymfeknudepositive patienter har gavn af radikal prostatektomi. I retrospektive opgørelser synes der at være en effekt af RP versus afbrudt operation ved fund af positive lymfeknuder (75). Der er indtil dato heller ikke påvist øget cancerspecifik overlevelse ved udvidet lymfeknudeexairese vs. konventionel. Derimod er det vist, at patienter med op til 2 positive lymfeknuder, har signifikant bedre cancerspecifik overlevelse end patienter med flere positive lymfeknuder fjernet ved udvidet lymfeknudeexairese. Man kan formode, at man ved udvidet operation kan gavne især patienter med lokaliserede højrisiko-tumorer med mikrometastaser til få lymfeknuder (2;76;77).

Operationen bør udføres som udvidet lymfeknudeexairese. Såvel de europæiske guidelines 2013 som NCCN guidelines 2013 (78) anbefaler udvidet lymfeknude exairese. Det diskuteres fortsat, om udvidet lymfeknudeexairese har terapeutiske fordele frem for mere begrænset exairese. En mulig overlevelsesgevinst er som sagt fundet af nogle (74;79), selv ved tilstedeværelsen af 1-2 lymfeknudemetastaser (76). Et oversigtsarbejde baseret på publikationer i perioden 1993 til 2012 konkluderer, at radikal prostatektomi i

kombination med udvidet lymfeknudeexairese øger den progressionsfrie overlevelse og *overall* overlevelse (80)

### **Nervebevarende operation**

Radikal prostatektomi er forbundet med stor risiko for erektil dysfunktion. Mekanismen bagved er læsion af de neurovaskulære bundter (fra egentlig overskæring af nerver til neurapraksi). Da der er tale om myeliniserede (parasympatiske) nerver, er de særligt følsomme for tryk og træk. Nerveskaden fører til fibrose og atrofi af corpora cavernosa (81) og ydermere risiko for venøs insufficiens som konkurrerende faktor (82). Det diskuteres hvorvidt arteriel insufficiens også er en konkurrerende faktor (82;83)

Præoperative prognostiske faktorer omfatter alder, seksualfunktion/aktivitet, ko-morbiditet, og T-kategori. Udføres radikal prostatektomi uden forsøg på bevarelse af de neurovaskulære bundter, vil størstedelen (60-80 %) af patienterne opleve manglende evne til erektion (tilstrækkelig til penetration). Udføres decideret radikal resektion af de neurovaskulære bundter, vil stort set alle være erektilt dysfunktionelle.

Ved radikal prostatektomi prioriteres onkologisk kontrol frem for kontinens, som igen prioriteres frem for erektil funktion. Ved samtalen om operation, vil nogle patienter prioritere anderledes, idet de vægter erektil funktion meget højt. Det er rimeligt altid at forsøge at bevare så meget nervevæv som muligt under hensyn til operationens radikalitet. Patienten bør stilles realistiske forventninger i sigte, og her kan opgørelser over afdelingens/operatørens egne resultater være særdeles nyttige. I aldergruppen 55-70 år, hvor de fleste radikale prostatektomier foretages, er mange mænd allerede præget af reduceret rejsningsevne, og en stor andel har enten ikke noget aktivt seksualliv eller er reelt erektilt dysfunktionelle. Blandt en gruppe mænd med gennemsnitsalder på 63 år (svarende til den aldersgruppe, som opereres i Danmark), fandt man ved IIEF-5 evaluering, at 76 % af patienterne havde en score > 18 (som normalt sættes som nedre grænse for god, brugbar rejsningsevne; IIEF-5 score hos den normalt fungerende mand er 25). Man fandt mindst 12 måneder efter bilateral nervesparende kirurgi, udført af 5 kirurger på 694 patienter, en gennemsnits-reduktion i IIEF5 score på 6, medens unilateralt nervesparende opererede havde et fald i IIEF5 på 14 (84). Mænd med præoperativ IIEF5 på 25 har altså en rimelig reserve, hvis de opereres nervebevarende og vil med et fald på 6 stadig være relativt velfungerende, medens mænd med lavere præ-operativ IIEF-5 score let kan falde til et niveau, hvor rejsningsevnen omfattes som meget dårlig. Præoperativ IIEF-5 måling og realistisk rådgivning er derfor nødvendig. Der kan gå langt mere end 12 måneder førend rejsningsevnen endeligt kan vurderes. Patientens alder har betydning for seksuel rehabilitering, og yngre har generelt bedre prognose (85). I et arbejde fra Rigshospitalet fandtes blandt patienter med tilstrækkelig præoperativ erektionsevne til gennemførelse af coitus, og som fik foretaget robotassisteret bilateralt nervebevarende operation, at 76 % havde genvundet tilstrækkelig erektionsevne (med eller uden brug af PDE5-hæmmere) 12 måneder efter operationen. Af de, som var unilateralt nervebevarende opereret, var andelen 34,7 % (86).

Langt fra alle mænd kan tilbydes nervebevarende operation, og af onkologiske årsager kun unilateralt hos en del. Der har været en generel opfattelse af, at patienter med erektil dysfunktion ikke skal tilbydes nervebevarende operation. Det har imidlertid været diskuteret, hvorvidt nervebevarende operation har betydning for bevarelse af kontinensen. Det synes rimeligt at foretage nervebevarende operation under alle omstændigheder, medmindre det onkologiske *outcome* påvirkes negativt. Resultaterne i litteraturen varierer fra publikationer, som tyder på en signifikant effekt af nervebevarelse på kontinensen (87-90) over de, som i store materialer ikke påviser en sammenhæng (91) og til de som finder, at såvel onkologisk som funktionelt resultat kan relateres til den enkelte kirurgs erfaring og operative evner (92;93). Med alderen sker der svind af muskelmassen. Yngre mænd har, alene på den baggrund, større udsigt til postoperativ kontinens end ældre.

Der kan udføres nervebevarende operation, når risikoen for ekstrakapsulær vækst er passende lav. Der har i tidens løb været opstillet mange forskellige kriterier for, hvornår nervebevarelse kan anbefales. Oftest anvendes Partin tabellerne (94), men den prædiktive værdi for henholdsvis ekstrakapsulær vækst, indvækst i vesiculæ seminales og lymfeknudemetastaser har været kritiseret for at være for lav (26). De fleste er enige om, at nervebevarende operation kan tilbydes mænd tilhørende lav-risikogruppen med cT1c-tumor, Gleason  $\leq 6$  og PSA  $< 10$  ng/ml. Patienter med palpabel tumor har stor risiko for ekstrakapsulær vækst, især ved forekomst af Gleason grad 4. Palpabel tumor vil således oftest kontraindicere nervebevarelse, men ved gunstige forhold kontralateralt, kan unilateral nervebevarelse foretages. Peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse har vist at have betydning for beslutningen om nervebevarelse hos patienter med palpabel tumor, med en blot 6 % falsk negativ rate (95), men metoden er ressourcekrævende og bør reserveres nøje udvalgte yngre patienter med et stort ønske om bevarelse af den erektile funktion. Ved PSA i intervallet 10 – 20 er risikoen for ekstrakapsulær vækst større, men hos nøje udvalgte patienter, vil nervebevarende operation kunne udføres, hvis tumorbyrden ikke er stor. Jo flere biopsier med cancer der findes ipsilateralt, og jo større tumorbyrden er i enkeltbiopsier, jo større risiko findes for ekstrakapsulær vækst (96). Der er i litteraturen beskrevet mange forskellige kriterier, som udelukker nervebevarende operation, og der er meget stor forskel på forskellige operatørers opfattelse af kriterierne. Alle er enige om, at cT3 tumor udelukker nervebevarelse. Hvad angår Gleason *score* sætter nogle grænsen ved Gleason 7, andre ved 8 – 10. Mere end 50 % tumorinvolvering i biopsier benyttes af nogle og PSA  $> 10$  igen af andre. Ipsilaterale side for palpabel tumor af nogle, og endeligt benyttes peroperativt palpabel tumor, adhærente neurovaskulære bundter og induration af den laterale pelvine fascie. Endelig beslutning om nervebevarelse bør tages per-operativt, og patienten bør være velinformeret om denne strategi.

## Interval mellem biopsi og operation

Efter biopsitagning vil der kunne opstå blødning og inflammation. Det gælder ikke mindst det periprostatisk område ved de neurovaskulære bundter. Vævsreaktion og inflammation vil kunne vanskeliggøre dissektion, og vanskeliggøre udvikling af planet mellem prostata og rectum samt mobiliseringen af nervi erigentes. Det er en velkendt kirurgisk erfaring, at operation i et nyligt opereret felt enten bør foregå inden for ganske få dage, eller afvente reduktion af vævsreaktion i indtil 3 måneder. Patrick Walsh advokerer for, at man aldrig foretager nervebevarende radikal prostatektomi førend tidligst 6-8 uger efter biopsi (97;98). Der foreligger ikke randomiseret evidens herfor, men der er flere undersøgelser, som retrospektiv redegør for komplikationer, og for resultater ved nervebevarende operation udført hhv. før 4-6 uger efter biopsi eller senere end 6 uger efter biopsi. På et lille patientmateriale (n=169), som var opereret med åben teknik, fandt Lee et al. (99) ingen forskel hvad angik blodtab, transfusionsrate, større komplikationer og urininkontinens (erektile funktion ikke nævnt!), hvis patienterne var opereret med kortere end 6 ugers ventetid efter biopsi (30,3 % af pt.er) sammenlignet med længere ventetid. Kun 5,5 % var opereret tidligere end 4 uger efter biopsi, og validiteten af denne opgørelse er derfor diskutabel. I en stor undersøgelse fra 2007 (100) omfattende 2996 patienter som var opereret ved åben operation, opgjorde man blodtab, evt. bilateral nerveskade, erektile funktion efter 2 år og urininkontinens efter 2 år. Kun 6 % af patienterne var opereret med mindre end 4 ugers ventetid, 14 % med mindre end 6 ugers ventetid og resten med mere end 6 ugers ventetid. I en multivariatanalyse, hvori også indgik kirurgens erfaring og patientens sygdoms karakteristika, fandt man ingen forskel på *outcome* hvis patienten var opereret med ventetid mindre end 4-6 uger efter biopsi, sammenlignet med længere ventetid. Færre patienter med kort ventetid fik foretaget nervebevarende operation, men dette kunne relateres til tumorkarakteristika. Man konkluderede i øvrigt, at meget tidlig kirurgi efter biopsi ikke syntes at indebære klinisk betydningsfulde fordele. I modsætning til de nævnte studier fandt Martin et al. (101) ved en opgørelse af 559 patienter, som var opereret med robotassisteret laparoskopisk teknik, statistisk signifikant forskel blandt tidligt opererede (før 4-6 uger) sammenlignet med sent opererede. Man opgjorde mulig anvendelse af nervesparende teknik, estimeret blodtab, transfusionsrate og komplikationer. Ved tidlig kirurgi før 4 uger fandtes 18,5 % komplikationer vs. 6,9 % ved senere kirurgi ( $p=0,04$ ). Ved at flytte grænsen til 6 uger var der fortsat en lille, men signifikant forskel (13,6 % vs. 6,4 %). Specielt var transfusionsraten højere ved operation tidligt efter biopsi, hvilket man tilskriver vanskeligere dissektion. Adiyat et al. udførte en retrospektiv analyse blandt 1943 patienter, hvoraf 923 opfyldte inklusionskriterierne for undersøgelsen. Alle patienter var opereret af samme (meget erfarne) kirurg på et stort amerikansk center. Man sammenlignede patienter opereret med kortere end 6 ugers ventetid hhv. længere end seks ugers ventetid efter biopsi. Kirurgen havde rutinemæssigt altid indført en bemærkning i operationsbeskrivelsen om, hvorvidt det havde været muligt at bevare et eller begge nervebundter intakte. I

gruppen med kort ventetid, blev der udført færre nervebevarende operationer på grund af vanskeligheder med at mobilisere vævet (102).

På den baggrund anbefaler vi en karenstid på 6-8 uger efter biopsi før planlagt nervebevarende operation. Dette skal ses i lyset af, at ventetid i denne størrelsesorden ikke er vist at have betydning for overlevelsen (se afsnittet om *delay*). Se i øvrigt også anbefalingen om ventetid efter TURP tidligere i dette afsnit.

### **Resektion eller bevarelse af vesiculae seminales**

Som nævnt indledningen, er det standard at fjerne vesiculae seminales in toto i forbindelse med radikal prostatektomi. I forbindelse med nervebevarende operation er et af de kritiske punkter området ved spidsen af vesikulæ seminales, hvor de neurovaskulære bundter passerer tæt forbi. Det er vigtigt at benytte skånsom teknik tæt på nervebundterne, herunder ikke at benytte elektrokoagulation. Bevarelse af spidserne af vesiculae seminales kan muligvis bidrage til bedre bevarelse af det neurovaskulære bundt, og forsvares hos patienter med meget lav risiko for indvækst af tumor. Hos lav-risikopatienter, med mindre end 50 % biopsier med tumor er incidensen af tumorindvækst i vesikulæ seminales < 5 % (103). Hvis man ydermere ekskluderer patienter med tumorvækst i basis prostatae, vil risikoen for pT3b tumor være meget lav.

### **Bivirkninger og komplikationer**

Radikal prostatektomi er, uanset teknik, forbundet med bivirkninger, og mest dominerende er varierende grader af urininkontinens og erektil dysfunktion. I ældre serier blev rapporteret lettere urininkontinens hos 30-40 % og svær inkontinens hos < 10 %. Nyere serier fremviser betydeligt bedre resultater med 12 måneders kontinensrater på 87 – 93 % (104-106). Striktur svarende til den vesikouretrale anastomose rapporteres meget varierende hos < 2 % - 16 %, hvor de fleste har færre end 10 % strikturer. Der er ingen sikker forskel på åben og laparoskopisk teknik (10). Den operative mortalitet er under 1 % hos patienter op til 75 år. Angivelser af bivirkninger varierer betydeligt i litteraturen og afspejler dels forskellen mellem højt specialiserede centre og mindre enheder, og dels betydningen af hvem, og hvordan der udspørges (107-110). Danske resultater af radikal prostatektomi er tidligere gennemgået i Ugeskrift for Læger (111-113).

### **Sexuel rehabilitering**

Postoperativt kan patienter, som er behandlet med bevarelse af de neurovaskulære bundter, tilbydes behandling med fosfodiesterase-5-hæmmere (PDE-5 hæmmere). Restitutionsperioden efter operationen kan strække sig over flere år, hvor rejsningsevnen gradvist bliver bedre, og patienten må være orienteret herom. Det har været diskuteret, hvorvidt systematisk behandling, for eksempel i form af daglig dosering frem for

behovsmæssig dosering, har fordele i form af reduceret risiko for fibrose af corpora cavernosa, men påstanden henstår fortsat udokumenteret (114;115). Behandlingen er standard som første valg efter radikal prostatektomi, og der foreligger randomiseret evidens for effekt, som klart afhænger af hvor meget der er bevaret af de neurovaskulære bundter (116;117). Effekten af PDE-5 hæmmere hos opererede patienter varierer i litteraturen. Et studie angiver effekt af sildenafil hos 15 % af patienter opereret uden forsøg på nervebevarelse, versus hhv. 50 % og 72 % af patienterne opereret med uni- og bilateralt nervesparende teknik (118). Intracavernøs injection af alprostadil (Caverject®) eller blandingsprodukter (Invicorp®) er effektiv hos op til 80 % af de patienter, der præoperativt kunne opnå tilfredsstillende erektion. Tidlig påbegyndelse af behandling synes vigtig for effekten (119).

## RESUME

Radikal prostatektomi tilbydes i Danmark mænd med lokaliseret prostatacancer og en forventet restlevetid på mindst 10 år. I særlige tilfælde opereres patienter med lokalavanceret prostatacancer. Operationsmetoden er enten åben retropubisk præperitoneal prostatektomi eller laparoskopisk (robotassisteret) transperitoneal prostatektomi. Afhængigt af risiko for ekstraprostatisk vækst og regional lymfeknudemetastasing, kan operationen udføres ikke-nervebevarende, uni- eller bilateralt nervebevarende.

Hos patienter med højrisiko sygdom bør der altid udføres peroperativ lymfeknudeexairese, hos patienter med intermediær risiko sygdom udføres lymfeknudestaging afhængigt af præ-operativ estimering af risiko for lymfeknudemetastaser ved brug af nomogram.

Lymfeknudeexairese bør udføres som udvidet procedure.

Der er findes ikke data, som kan påvise sikker forskel på de onkologiske resultater, når åben og laparoskopisk teknik sammenlignes. Der er data, som tyder på hurtigere restitution af erektionsevne ved robotassisteret laparoskopisk operation. Der er tilstrækkeligt valide data, som viser kortere indlæggelsestid, mindre peroperativ blødning, mindre transfusionsrate og færre komplikationer ved anvendelse af laparoskopisk teknik.

Individuel præoperativ rådgivning af patienten, på baggrund af den opererende afdelings egne resultater hvad angår komplikationer, kontinensrate og erektil funktion er essentiel. Patientens alder, ko-morbiditet og præoperative erektil funktion vurderet ved f.x. IIEF5 score bør indgå i vurderingen af patientens risiko for postoperativ erektil dysfunktion og inkontinens.

## REKOMMANDATIONER

- Radikal prostatektomi kan tilbydes mænd med lokaliseret prostatacancer, som har en ikke ubetydelig prostatacancerspecifik mortalitetsrisiko og en forventet restlevetid på mindst 10 år.
- Ved planlagt nervebevarende indgreb anbefales en ventetid på minimum 6 uger efter biopsi.
- Efter TURP anbefales en ventetid på 12 uger.
- Udvalgte mænd med teknisk operabel klinisk T3a tumor kan i visse tilfælde tilbydes radikal prostatektomi.
- Udvalgte patienter med PSA > 20 ng/ml kan i visse tilfælde tilbydes radikal prostatektomi.
- Ved vurderingen af den cancerspecifikke mortalitetsrisiko bør indgå viden om tumors kliniske stadium, Gleason score, PSA-værdi, og tumorbyrde (% positive biopsier, og % tumorinvolvering i enkeltbiopsier), og dermed formodning om risiko for fremtidig tumorudvikling.
- Ved vurdering af patientens forventede restlevetid (uden cancer) bør indgå viden fra lokale levetidstabeller, patientens biologiske alder samt en vurdering af komorbiditet, gerne beregnet ved Charlson score (<http://www.medal.org/OnlineCalculators/ch1/ch1.13/ch1.13.01.php>)
- Ved risiko for lymfeknudemetastaser på > 5 % anbefales peroperativ lymfeknudeexairese.
- Lymfeknude staging bør udføres som udvidet lymfeknude exairese.
- Nervebevarende operation kan udføres hos patienter med ringe risiko for ekstraprostatisk vækst, enten uni- eller bilateralt.
- Ved nervebevarende operation kan man hos lav-risiko patienter evt. efterlade spidsen af vesikulæe seminales for at reducere risikoen for nerveskade.
- Præoperativt bør alle patienter være udredt med et valideret scoringssystem, fx IIEF5, så realistisk forventning til postoperativ erektil funktion kan diskuteres inden operationen.
- Brug af PDE-5 hæmmere anbefales hos patienter, som har fået foretaget nervebevarende operation, og som har et ønske om sexuel rehabilitering.
- Brug af injektionsbehandling anbefales hos patienter, som har fået foretaget nerveresektion, og som har et ønske om at kunne opnå erektion, og kan tillige anvendes i restitutionfasen hos patienter, som har fået foretaget nervebevarende operation.

## Referencer

- (1) Keller H, Lehmann J, Beier J. Radical perineal prostatectomy and simultaneous extended pelvic lymph node dissection via the same incision. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):384-8.
- (2) Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):231-6.
- (3) Walsh PC. Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. The controversy. *Urol Clin North Am* 1987 Nov;14(4):663-73.
- (4) Kaul S, Saveria A, Badani K, Fumo M, Bhandari A, Menon M. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. *BJU Int* 2006 Mar;97(3):467-72.



- (5) Nuttall M, van der MJ, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004 Dec;172(6, Part 1 of 2):2145-52.
- (6) Klein EA, Bianco FJ, Serio AM, Eastham JA, Kattan MW, Pontes JE, et al. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2212-6.
- (7) Savage CJ, Vickers AJ. Low annual caseloads of United States surgeons conducting radical prostatectomy. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2677-9.
- (8) Annerstedt M, Jakobsen H. [Robot-assisted laparoscopic surgery in Danish urology]. *Ugeskr Laeger* 2009 Mar 23;171(13):1078.
- (9) Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, Smith JA, Jr. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2006 Feb;67(2):360-3.
- (10) Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1037-63.
- (11) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999 Dec;11(6):319-26.
- (12) Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):368-81.
- (13) Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):382-404.
- (14) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):418-30.
- (15) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):405-17.
- (16) Sammon JD, Karakiewicz PI, Sun M, Sukumar S, Ravi P, Ghani KR, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: the differential effect of regionalization, procedure volume and operative approach. *J Urol* 2013 Apr;189(4):1289-94.
- (17) Close A, Robertson C, Rushton S, Shirley M, Vale L, Ramsay C, et al. Comparative Cost-effectiveness of Robot-assisted and Standard Laparoscopic Prostatectomy as Alternatives to Open Radical Prostatectomy for Treatment of Men with Localised Prostate Cancer: A Health Technology Assessment from the Perspective of the UK National Health Service. *Eur Urol* 2013 Sep;64(3):361-9.

- (18) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May 5;364(18):1708-17.
- (19) Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, Bill-Axelsson A, et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):204-9.
- (20) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 Jul 19;367(3):203-13.
- (21) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
- (22) INSTITUTE FOR ALGORITHMIC MEDICINE. Comorbidity Index and Score of Charlson et al. 2010.

Ref Type: Internet Communication

- (23) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995 Jul;154(1):131-8.
- (24) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- (25) Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013 Jan;111(1):22-9.
- (26) Bhojani N, Ahyai S, Graefen M, Capitanio U, Suardi N, Shariat SF, et al. Partin Tables cannot accurately predict the pathological stage at radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2009 Feb;35(2):123-8.
- (27) Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol* 2010 Jan;183(1):105-11.
- (28) Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr., Carver BS, Serio A, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug;178(2):493-9.
- (29) Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988 Dec;140(6):1340-4.
- (30) Andren O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009 Jan 13;100(1):170-3.
- (31) Mai KT, Isotalo PA, Green J, Perkins DG, Morash C, Collins JP. Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostate-specific antigen screening. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Oct;124(10):1454-6.
- (32) Capitanio U, Briganti A, Suardi N, Gallina A, Salonia A, Freschi M, et al. When should we expect no residual tumor (pT0) once we submit incidental T1a-b prostate cancers to radical prostatectomy? *Int J Urol* 2011 Feb;18(2):148-53.

- (33) Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118-25.
- (34) Daprocadata (Dansk Prostata Cancer database), årsrapport jan 2011-dec 2011. Kompetencecenter vest, Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik, regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram; 2012 Jan 1.
- (35) Barocas DA, Cowan JE, Smith JA, Jr., Carroll PR. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1330-4.
- (36) Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994 Feb 2;271(5):368-74.
- (37) Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens--a different view. *J Urol* 1997 Jan;157(1):244-50.
- (38) Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy in Potential Candidates for 3 Published Active Surveillance Protocols. *Urology* 2009 Dec 4.
- (39) Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):29-37.
- (40) Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990 Dec;36(6):493-8.
- (41) 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 Sep 16;280(11):975-80.
- (42) Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005 May 4;293(17):2095-101.
- (43) Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1354-60.
- (44) Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007 Jun;69(6):1170-5.
- (45) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26):4300-5.
- (46) Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010 Nov 15;116(22):5226-34.

- (47) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 May 20;90(10):766-71.
- (48) Van PH, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):253-9.
- (49) Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007 Apr 1;109(7):1273-8.
- (50) Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. *J Urol* 2007 Mar;177(3):932-6.
- (51) Tewari A, Divine G, Chang P, Shemtov MM, Milowsky M, Nanus D, et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy--a propensity scoring approach. *J Urol* 2007 Mar;177(3):911-5.
- (52) Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1709-13.
- (53) Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):584-92.
- (54) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec 9;341(24):1781-8.
- (55) Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997 Mar 29;349(9056):906-10.
- (56) Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May 1;71(1):16-22.
- (57) Donohue JF, Bianco FJ, Jr., Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006 Sep;176(3):991-5.
- (58) Manoharan M, Bird VG, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of  $\geq 8$ . *BJU Int* 2003 Oct;92(6):539-44.
- (59) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):168-72.
- (60) Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1798-803.

- (61) Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):788-93.
- (62) Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FK, Gallina A, Salonia A, Zanni G, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1573-81.
- (63) Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):480-7.
- (64) Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, Van PH, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):201-9.
- (65) Gacci M, Schiavina R, Lanciotti M, Masieri L, Serni S, Vagnoni V, et al. External validation of the updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2013;90(3):277-82.
- (66) Tareen B, Godoy G, Sankin A, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer? *BJU Int* 2009 Jul;104(2):195-9.
- (67) Mouraviev V, Sun L, Madden JF, Mayes JM, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality does not predict prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2007 Dec;70(6):1141-5.
- (68) Heidenreich A, Varga Z, Von KR. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.
- (69) Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-8.
- (70) Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003 Mar;169(3):849-54.
- (71) Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1251-65.
- (72) Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Jr., Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):145-7.
- (73) Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):1006-13.
- (74) Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-8.

- (75) Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010 May;57(5):754-61.
- (76) Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):261-70.
- (77) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. *Eur Urol* 2009 Dec 18.
- (78) NCCN Guidelines Version 4.2013: Prostate cancer. 2013.  
Ref Type: Online Source
- (79) Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul;68(1):121-5.
- (80) Gakis G, Boorjian SA, Briganti A, Joniau S, Karazanashvili G, Karnes RJ, et al. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Lymph Node-Positive Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2013 May 22.
- (81) Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. Early penile rehabilitation following radical prostatectomy: Cleveland clinic experience. *Int J Impot Res* 2008 Mar;20(2):121-6.
- (82) Mulhall JP, Graydon RJ. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int J Impot Res* 1996 Jun;8(2):91-4.
- (83) McCullough A, Woo K, Telegrafi S, Lepor H. Is sildenafil failure in men after radical retropubic prostatectomy (RRP) due to arterial disease? Penile duplex Doppler findings in 174 men after RRP. *Int J Impot Res* 2002 Dec;14(6):462-5.
- (84) Michl UH, Friedrich MG, Graefen M, Haese A, Heinzer H, Huland H. Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006 Jul;176(1):227-31.
- (85) Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000 Dec;164(6):1929-34.
- (86) Berg KD, Thomsen FB, Hvarness H, Christensen IJ, Iversen P. Early biochemical survival-, continence-, and potency- (SCP) outcomes following robot-assisted radical prostatectomy in a danish cohort of patients. *Scand J urol Suppl* 2013;47(219):28.
- (87) Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):90-7.
- (88) Kubler HR, Tseng TY, Sun L, Vieweg J, Harris MJ, Dahm P. Impact of nerve sparing technique on patient self-assessed outcomes after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 2007 Aug;178(2):488-92.
- (89) Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):744-8.

- (90) Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, Thalmann GN, Schumacher M, Studer UE. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy--does it have an impact on urinary continence? *J Urol* 2006 Jul;176(1):189-95.
- (91) Marien TP, Lepor H. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1581-4.
- (92) Vickers A, Savage C, Bianco F, Mulhall J, Sandhu J, Guillonneau B, et al. Cancer control and functional outcomes after radical prostatectomy as markers of surgical quality: analysis of heterogeneity between surgeons at a single cancer center. *Eur Urol* 2011 Mar;59(3):317-22.
- (93) Zorn KC, Wille MA, Thong AE, Katz MH, Shikanov SA, Razmaria A, et al. Continued improvement of perioperative, pathological and continence outcomes during 700 robot-assisted radical prostatectomies. *Can J Urol* 2009 Aug;16(4):4742-9.
- (94) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun;69(6):1095-101.
- (95) Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, Schlomm T, Chun FK, Currilin E, et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Jun;49(6):1011-6.
- (96) Ravery V, Chastang C, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):449-55.
- (97) Walsh P, Partin A. Campbell-Walsh Urology. In: Wein A, Novick A, Partin A, Peters C, editors. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2956-78.
- (98) Walsh PC. Guide to surviving prostate cancer. 2 ed. Grand Cental Publishing; 2007.
- (99) Lee DK, Allareddy V, O'donnell MA, Williams RD, Konety BR. Does the interval between prostate biopsy and radical prostatectomy affect the immediate postoperative outcome? *BJU Int* 2006 Jan;97(1):48-50.
- (100) Eggener SE, Yossepowitch O, Serio AM, Vickers AJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy shortly after prostate biopsy does not affect operative difficulty or efficacy. *Urology* 2007 Jun;69(6):1128-33.
- (101) Martin GL, Nunez RN, Humphreys MD, Martin AD, Ferrigni RG, Andrews PE, et al. Interval from prostate biopsy to robot-assisted radical prostatectomy: effects on perioperative outcomes. *BJU Int* 2009 Dec;104(11):1734-7.
- (102) Adiyat KT, Murugesan M, Katkoori D, Eldefrawy A, Soloway MS. Total prostatectomy within 6 weeks of a prostate biopsy: is it safe? *Int Braz J Urol* 2010 Mar;36(2):177-81.
- (103) Zlotta AR, Roumequere T, Ravery V, Hoffmann P, Montorsi F, Turkeri L, et al. Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients undergoing radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1283 patients. *Eur Urol* 2004 Jul;46(1):42-9.

- (104) Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000 Jan;55(1):58-61.
- (105) Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
- (106) Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E, Touijer AK, Scardino PT, Eastham JA. Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005 Jun 20;23(18):4146-51.
- (107) Andriole GL, Smith DS, Rao G, Goodnough L, Catalona WJ. Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1858-60.
- (108) Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. *The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993)*. *Urology* 1993 Dec;42(6):622-9.
- (109) Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991 May;145(5):998-1002.
- (110) Jonler M, Messing EM, Rhodes PR, Bruskewitz RC. Sequelae of radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994 Sep;74(3):352-8.
- (111) Brasso K, Iversen P. [Radical prostatectomy for localized prostatic cancer]. *Ugeskr Laeger* 1998 Jul 27;160(31):4505-9.
- (112) Roder MA, Gruschy L, Brasso K, Iversen P. [Early complications following open radical prostatectomy]. *Ugeskr Laeger* 2009 Apr 27;171(18):1492-6.
- (113) Borre M, Iversen P, Bendixen A, Iversen MG, Kehlet H. [Organisation and early outcome after radical prostatectomy in Denmark 2004-2007]. *Ugeskr Laeger* 2008 Aug 18;170(34):2545-9.
- (114) Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):334-47.
- (115) Mulhall JP. Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol* 2008 Nov;18(6):613-20.
- (116) Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1036-41.
- (117) Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Montorsi P, Rigatti P. The use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Curr Opin Urol* 2004 Nov;14(6):357-9.
- (118) Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 2000 Feb;55(2):241-5.
- (119) Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1408-10.



