



UNIVERSITÀ DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN
"SCIENZE CHIRURGICHE E MICROBIOLOGIA APPLICATA"

CICLO XXXI

Valutazione del profilo di sicurezza della prostatectomia radicale robotica in due centri di differente volume chirurgico

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Francesco Ceccarelli

Tutore:
Dott. Flavio Stoffel

Dottorando: Dott. Matteo Ferrari

Anni 2015/2018

INDICE

1. RIASSUNTO	Pag. 2
2. INTRODUZIONE	4
3. METODI	4
3.1. Popolazione di pazienti	4
3.2. Tecnica chirurgica	5
3.3. Analisi dei dati	6
3.4. Analisi statistica	6
3.5. Obiettivi	
4. RISULTATI	7
4.1. Dati pre-operatori	7
4.2. Dati pre-operatori	7
4.3. Dati post-operatori	8
5. DISCUSSIONE	10
6. CONCLUSIONI	16
7. TABELLE	17
8. BIBLIOGRAFIA	22

1. RIASSUNTO

OBIETTIVO. Confrontare il profilo di sicurezza della prostatectomia radicale robotica (RARP) effettuata in due centri di differente volume chirurgico, rispettivamente medio e alto ed identificare fattori predittivi di complicanze post-operatorie.

METODI. Sono stati analizzati 80 pazienti consecutivi sottoposti tra novembre 2016 e luglio 2018 a RARP presso un centro a medio volume (ospedale 1) e confrontati con altrettanti pazienti sottoposti alla medesima procedura presso un centro ad alto volume (ospedale 2). Le procedure chirurgiche sono state eseguite da un singolo chirurgo esperto per centro. I dati sono stati riportati in modo standardizzato in accordo con i dieci criteri di Martin e classificati per la gravità secondo Clavien-Dindo. Tutti i dati pre-operatori, intra-operatori e post-operatori raccolti sono stati analizzati tra i due gruppi.

RISULTATI. I due gruppi risultano statisticamente simili per età, body mass index, dimensioni della prostata, precedente chirurgia addominale o pelvica, ASA e CCI score. Complessivamente quarantacinque complicanze sono state osservate in 40 (24.5%) pazienti e sono state nell'84.6% dei casi minori (grado Clavien 1 e 2). Nessuna differenza statistica è risultata tra i due centri riguardo il tasso di complicanze, il tempo di insorgenza e la tipologia. Nell'ospedale 1 e 2 il tasso di complicanze è stato rispettivamente del 22 e 18% ($p = 0.6$), il tasso di quelle di grado 3 o 4a del 3.7 e 5% ($p = 0.7$), il tasso di trasfusione del 1.3 e 3.8% ($p = 0.6$). Complicanze di grado 4b o 5 non si sono verificate. Le più frequenti complicanze sono risultate nell'ospedale 1 la ritenzione urinaria (8.8%) e l'infezione urinaria (3.8%), nell'ospedale 2 l'ematoma (5%) ed il linfocele (3.8%). All'analisi multivariata, la tecnica nerve sparing è risultata predittore indipendente dell'insorgenza di complicanze (OR 0.55, $p = 0.02$). La principale limitazione dello studio è rappresentata dal limitato numero dei pazienti ed eventi inclusi nelle analisi.

CONCLUSIONI. Lo studio dimostra che non vi è differenza nel tasso di complicanze peri-operatorie della RARP tra i due centri; un profilo di sicurezza alto può essere raggiunto anche con un volume ospedaliero medio. La tecnica nerve sparing è risultata

fattore predittivo di insorgenza di complicanze. Ulteriori studi sono necessari per definire l'attuale relazione per la RARP tra volume chirurgico ed outcome peri-operatorio.

2. INTRODUZIONE

La chirurgia robotica si è sviluppata per superare i problemi della chirurgia laparoscopica convenzionale e rappresenta oggi il sinonimo della chirurgia mini-invasiva. Dalla sua introduzione in urologia, la chirurgia robot-assistita ha dimostrato grandi vantaggi tecnici in particolare nell'esecuzione della prostatectomia radicale (RP), divenendo oggi l'approccio chirurgico di riferimento per il trattamento del carcinoma della prostata localizzato [1]. L'esecuzione della prostatectomia radicale robotica (RARP) è aumentata di pari passo con la comparsa di numerosi studi dimostranti l'esito chirurgico robotico comparabile a quello ottenibile con la chirurgia convenzionale aperta ma con un minor tasso di complicanze peri-operatorie [2,3]. Nelle casistiche di RP effettuate con procedura robotica si è dimostrata tuttavia particolarmente solida l'associazione tra chirurgia ad alto volume e miglior esito chirurgico [4,5]. Questo dato è interpretabile dal fatto che la RARP è una tecnica complessa che presenta molti potenziali rischi di complicanze sia a livello intra-operatorio che post-operatorio con una lunga curva di apprendimento che determina inizialmente risultati chirurgici inferiori rispetto alla tecnica convenzionale aperta [6,7]. In tale contesto, considerando che le evidenze scientifiche supportanti l'uso della tecnica robotica per la RP derivano principalmente da studi effettuati in centri ad alto volume ma attualmente secondariamente alla diffusione geografica di questa tecnologia molti pazienti vengono trattati in centri di volume inferiore, il quesito circa la sicurezza e qualità della procedura chirurgica robotica in questi ultimi risulta di particolare attualità.

3. METODI

3.1. Popolazione di pazienti

Lo studio analizza i dati raccolti in modo prospettico di 80 pazienti consecutivi sottoposti a RARP tra novembre 2016 e luglio 2018 presso l'Ospedale Regionale di Bellinzona, Svizzera (denominato "ospedale 1" - volume medio). Questi dati sono stati

confrontati con quelli retrospettivi di 186 pazienti sottoposti a RARP tra gennaio 2015 e agosto 2016 presso l'Istituto Auxologico Italiano, Milano (denominato "ospedale 2"), centro con casistica annuale superiore alle 100 procedure (volume alto).

La raccolta dei dati è stata eseguita in accordo con i principi esposti nella dichiarazione di Helsinki; tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato esplicitante la procedura programmata ed hanno dato il loro consenso informato per l'utilizzo anonimo dei propri dati clinici per studi futuri. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame obiettivo includente la determinazione del body mass index (BMI) e dettagliata anamnesi includente la terapia farmacologica (in particolare farmaci anti-aggreganti - TAA o anti-coagulanti - TAO) e l'abitudine al fumo di sigaretta. Le comorbidità sono state valutate utilizzando l'American Society Anesthesiologists (ASA) score [9] ed il Charlson Comorbidity Index (CCI) score [10].

Al fine di comparare due gruppi clinicamente uguali i pazienti dell'ospedale 2 sono stati sottoposti ad analisi "matched-pair" rispetto alle caratteristiche pre-operatorie età, BMI, dimensioni della prostata, precedente chirurgia addominale o pelvica, fumo, ASA e CCI score.

3.2. Tecnica chirurgica

Le procedure chirurgiche sono state eseguite da un singolo chirurgo esperto avente superato la curva di apprendimento per ogni centro (B.M. ospedale 1 - A.C. ospedale 2), utilizzando il sistema robotico da Vinci Si System® (Intuitive Surgical Inc. Sunnyvale, CA - USA) attraverso un approccio transperitoneale in accordo con la tecnica descritta da Menon [11] (ospedale 1) o dal gruppo San Raffaele [12,13,14] (ospedale 2). Trenta minuti prima dell'inizio della procedura chirurgica tutti i pazienti hanno ricevuto profilassi antibiotica attraverso la somministrazione parenterale di una cefalosporina di terza generazione ad ampio spettro. La terapia antibiotica è stata continuata post-operativamente con farmaco chinolonico per via orale sino alla dimissione nell'ospedale 1 o data come singola dose orale profilattica con cefalosporina di terza generazione prima della rimozione del catetere vescicale nell'ospedale 2. La linfadenectomia pelvica è stata eseguita in accordo con la valutazione pre-operatoria

del rischio [15] nell'ospedale 1 o in tutte le procedure nell'ospedale 2. Nell'ospedale 2 è stato eseguito in tutte le procedure l'esame intra-operatorio dei margini chirurgici. In tutti i pazienti le procedure chirurgiche sono terminate senza il posizionamento di un drenaggio para-anastomotico. Profilassi anti-trombotica con eparina a basso peso molecolare è stata somministrata sino alla dimissione nell'ospedale 1 e per quindici giorni post-operatori nell'ospedale 2. In accordo con il protocollo clinico locale il catetere vescicale è rimosso nella sesta giornata post-operatoria nell'ospedale 1 o nella settimana nell'ospedale 2; dopo aver eseguito controllo cistografico in tutti i pazienti nell'ospedale 1 o a dipendenza della difficoltà dell'anastomosi vescico-uretrale nell'ospedale 2. Nell'ospedale 1 i pazienti sono dimessi 24 ore dopo la rimozione del catetere vescicale, nell'ospedale 2 in assenza di controindicazioni cliniche in terza giornata post-operatoria.

3.3. Analisi dei dati

Patologi dedicati in ambedue i centri hanno processato ed esaminato i preparati in accordo con il protocollo ISUP per le prostatectomie radicali [16]. Le complicanze chirurgiche sono state riportate soddisfacendo tutti i 10 criteri di Martin [17] per la loro descrizione. Il sistema di Clavien-Dindo [18] è stato utilizzato per la classificazione della gravità delle singole complicanze.

3.4. Analisi statistica

I dati quantitativi sono stati riportati come media con la corrispettiva deviazione standard (DS) o come mediana con il corrispettivo intervallo inter-quartile (IQR). I dati qualitativi sono stati presentati in numeri assoluti con percentuale. Il confronto dei dati tra i due ospedali è stato eseguito con i tests "*t*-Student", "Mann-Whitney", "Chi-square" e "Fisher-exact". Al fine di identificare potenziali fattori predittivi di complicanze post-operatorie nell'intera popolazione di pazienti, è stata eseguita una regressione logistica univariata seguita da un modello di regressione logistica multivariata. Tutti i test sono stati bidirezionali ed un p-value < 0.05 è stato

considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il programma STATA versione 15 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

3.5. Obiettivi

Il principale obiettivo del presente studio è di indagare e confrontare attraverso una metodologia validata di raccolta dei dati [8] il tasso di complicanze peri-operatorie della RARP eseguita in due centri europei di differente volume chirurgico. Obiettivo secondario è di identificare possibili fattori clinici peri-operatori predittivi dello sviluppo di complicanze post-operatorie.

4. RISULTATI

4.1. Dati pre-operatori

La tabella 1 riporta le caratteristiche cliniche pre-operatorie dei pazienti. Entrambi i gruppi risultano statisticamente simili per quanto riguarda età, comorbidità, dimensioni della prostata, precedente chirurgia addomino-pelvica, terapia TAA/TAO, abitudine al fumo. I dati pre-operatori riguardanti il carcinoma prostatico (PSA, stadio clinico e gruppi di rischio secondo d'Amico) non utilizzati nell'analisi "matched-pair" al fine di evidenziare eventuali differenze nell'afferenza dei pazienti ai due centri, mostrano una maggior prevalenza di pazienti a basso rischio nell'ospedale 2.

4.2. Dati intra-operatori

La tabella 2 mostra i dati chirurgici peri-operatori. Come atteso in relazione alla differente tecnica chirurgica, i due ospedali differiscono per tempo operatorio, tasso di linfadenectomia pelvica e tecnica nerve-sparing (maggiori nell'ospedale 2). Il tasso di margini chirurgici positivi è stato nell'ospedale 1 del 18.8% (10/53) nei pazienti pT2 e 40.7% (11/27) nei pazienti pT3; nell'ospedale 2 0% nei pazienti pT2, 9.1% (2/22) nei pazienti pT3 e 100% (1/1) nei pazienti pT4. La distribuzione degli stadi patologici è risultata simile mentre la variabile "Gleason sum" è risultata differente con maggiori

tassi 3+3 nell'ospedale 2 e 4+5 nell'ospedale 1. A fronte del maggior numero di linfonodi rimossi riportati nell'ospedale 2, il tasso di metastasi linfonodali è risultato maggiore nell'ospedale 1.

4.3. Dati post-operatori

Il dettagliato elenco delle complicanze chirurgiche è riportato nella tabella 3. I dati sono stati raccolti sino a tre mesi dall'intervento. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due ospedali è emersa in termini di numero di pazienti colpiti da complicanze, numero totale delle complicanze, tempo di insorgenza delle complicanze, severità delle complicanze e natura delle complicanze. In totale, complicanze sono occorse nel 25% (40/160) dei pazienti. Analizzate per severità, la maggior parte delle complicanze risulta di entità minore: l'84.6% delle complicanze è di grado 1 o 2 secondo Clavien. In un solo caso (2.2%) è occorsa una complicanza passata 30 giorni dalla procedura. Nessun caso di mortalità si è verificato. Nessuna complicanza intra-operatoria chirurgica o di carattere anestesiológico necessitante la sospensione temporanea della procedura è avvenuta. Nessuna procedura ha necessitato la conversione ad un approccio di chirurgia aperta. Nessun difetto tecnico del sistema Da Vinci® è stato riportato. In totale, il tasso di trasfusione ematica è stato del 2.5%. Complicanze legate al sanguinamento sono occorse in 7 (4.3%) pazienti e hanno rappresentato il 15.5% (7/45) di tutte le complicanze. Sanguinamento attivo si è verificato in 2 pazienti: un caso di ematuria trattato con lavaggio vescicale (non ha necessitato trasfusioni ematiche) e un caso di sanguinamento pelvico che ha richiesto una revisione chirurgica a cielo aperto. Considerando il rischio di sanguinamento, è di interesse riportare che l'assunzione di TAA o TAO era riportata dal 13.1% (21/160) dei pazienti. Nell'89% dei pazienti che assumeva TAA, tale terapia è stata sospesa cinque giorni prima della procedura chirurgica e reintrodotta dopo una settimana. Dei pazienti richiedenti trasfusione ematica, 3 (75%) assumevano TAA o TAO.

I casi di ritenzione urinaria acuta occorsa alla rimozione del catetere vescicale sono stati trattati con successo con il riposizionamento del catetere per ulteriori sette giorni, eccetto in un caso che ne ha richiesti sedici. La deiscenza dell'anastomosi vescico-

uretrale è stata osservata in due pazienti. Nel primo caso si è manifestata in prima giornata post-operatoria ed è stata trattata con il posizionamento bilaterale di stent ureterale tipo "mono-J", rimossi dopo sette giorni con mantenimento del catetere vescicale in sede per ventidue giorni. Il secondo paziente che presentava spandimento di contrasto peri-anastomotico alla cistografia di controllo è stato trattato conservativamente con il mantenimento in sede del catetere sino all'ottenimento di un esame cistografico negativo avvenuto in quarantasettesima giornata post-operatoria.

Tre pazienti con linfocele sintomatico causante linfedema dell'arto inferiore sono stati trattati con calze compressive e terapia anticoagulante orale, in un caso vi era associata trombosi venosa profonda. Un quarto paziente con linfocele sintomatico è stato sottoposto a drenaggio percutaneo per sovra-infezione.

Riguardo alle complicanze viscerali, un paziente con storia di diverticolite e emicolectomia sinistra, sottoposto ad estesa adesiolisi intestinale durante RARP, ha sviluppato in prima giornata post-operatoria peritonite secondaria a perforazione dell'intestino tenue. Il paziente è stato sottoposto a revisione chirurgica aperta con resezione intestinale. Un secondo paziente ha sviluppato in terza giornata post-operatoria un quadro di ittero ostruttivo secondario a colelitiasi ed è stato trattato conservativamente con terapia antibiotica orale. Un caso di ileo paralitico si è verificato e risolto con farmaci procinetici intestinali.

In due casi le complicanze respiratorie sono state rappresentate da atelettasia polmonare associata a versamento pleurico omolaterale e sono stati trattati con terapia antibiotica e fisioterapia respiratoria, un terzo paziente ha avuto una embolia polmonare ed è stato trattato con terapia anticoagulante orale.

Concludendo con le altre complicanze mediche, un danno neurologico rappresentato dal deficit monolaterale transitorio del nervo otturatorio è stato riportato in tre pazienti; in tutti i casi si è risolto spontaneamente entro sessanta giorni dall'intervento. In ultimo, volendo selezionare le complicanze in base alla natura infettiva, documentata o sospetta, questa ha interessato 8 (5%) pazienti; in ordine decrescente di frequenza si è trattato di infezioni del basso tratto urinario (n=4), infezioni del tratto respiratorio (n=2), iperpiressia di origine non conosciuta (trattata con antibiotico-

terapia parenterale a largo spettro, n=1), infezione di linfocele (n=1) e balano-postite (n=1).

Infine, a causa dei differenti protocolli clinici dei due centri, la durata della degenza ospedaliera e la giornata di rimozione del catetere vescicale sono risultate significativamente differenti.

I risultati dell'analisi di regressione logistica univariata e multivariata sono riportati nella tabella 4. Lo studio risulta non statisticamente capace per il limitato numero di eventi occorsi di valutare fattori predittivi per le singole complicanze più frequenti (trasfusione di sangue, ematoma, ritenzione urinaria, infezioni - dati non mostrati estensivamente).

5. DISCUSSIONE

L'attuale espansione della tecnica RARP, legata a diversi fattori tra cui incremento della domanda da parte dei pazienti e spinta del mercato, rende essenziale valutare in quali condizioni essa viene effettuata.

In chirurgia una misura della qualità è rappresentata dal tasso di complicanze peri-operatorie. Fattore risultato essere associato a tale tasso è il volume ospedaliero [19]. La letteratura in merito relativa alla tecnica RARP è eterogenea, caratterizzata da studi con differenti metodi statistici e cut-off per definire i differenti volumi. Gli studi più estesi sono stati condotti su casistiche di popolazione del Nord America.

Utilizzando il Nationwide Inpatient Sample (NIS) database, Trinh et al. [20] hanno identificato 11889 pazienti sottoposti a RARP tra il 2008 e il 2009 in centri con un volume ospedaliero annuale mediano di 121 (range 66-184) casi riscontrando un tasso complessivo di complicanze post-operatorie dell'8,2%, con un tasso di trasfusione del 2,0%.

Utilizzando lo stesso database, Yu et al. [4] hanno analizzato le complicanze in 2348 RARP effettuate nell'ultimo trimestre del 2008. Gli autori hanno suddiviso i centri di origine in volume chirurgico annuale basso (1-15), medio (16-29), alto (30-54) e molto

alto (55-166) riscontrando una significativa differenza ($p < 0.01$) nel tasso totale delle complicanze chirurgiche (11.2%, 7.6%, 6.7% e 6.9% rispettivamente). Inserendo i centri del presente studio in queste categorie, l'ospedale 1 risulterebbe di volume alto mentre l'ospedale 2 di volume molto alto; con entrambi tuttavia tassi di complicanze molto superiori (22% e 18% rispettivamente).

Le percentuali di trasfusione negli ospedali a basso volume sono state del 2,4% contro il 2,3%, l'1,0% e lo 0,7% nei centri di volume medio, alto e molto alto, rispettivamente ($p = 0.06$). Nel presente studio, il tasso di trasfusione è stato dell'1,3%, per l'ospedale 1 e del 3.8% per l'ospedale 2, valori che si collocano rispettivamente nell'intervallo tra un centro di volume medio ed uno alto e nella categoria a volume basso.

Liu et al. [21] hanno utilizzato i dati riferiti a 4036 prostatectomie laparoscopiche e robotiche eseguite dal 2005 al 2010 e presenti nel National Surgical Quality Improvement Program Database (NSQIP). I dati sono riferiti a centri definiti ad alto volume (cut-off non riportato). Il tasso complessivo di complicanze postoperatorie a 30 giorni era del 5% con mortalità dello 0,05%. Il tasso di trasfusione era del 1,3%, paragonabile a quello dell'ospedale 1.

Il basso tasso di complicanze evidenziato nella maggioranza degli studi nord-americani sopradescritti rispetto a quelli da noi presentati può essere il risultato di diversi fattori metodologici. La registrazione delle complicanze post-operatorie è limitata infatti a quelle che si verificano durante la degenza ospedaliera (tranne che nel database NSQIP), la cui ridotta durata può rappresentare un ulteriore fattore di riduzione delle complicanze documentate. In secondo luogo vengono identificate solo le complicanze che possono essere predittive di mortalità come complicanze gravi o trasfusioni di sangue. In ultimo nel caso del database NSQIP il confronto è limitato dal fatto che i risultati derivano da procedure non solamente robotiche ma anche laparoscopiche.

Considerando con la stessa metodologia le complicanze di grado 3 o 4a (4b o 5 non si sono verificate) occorse negli ospedali 1 e 2 del presente studio, sono state del 4% e 5% rispettivamente, simili a quelli dei centri ad alto volume presenti nei database nord-americani descritti. Le serie derivate da singoli centri forniscono generalmente maggiori dettagli e utilizzano metodi di raccolta dati maggiormente standardizzati.

In uno studio condotto in accordo con tutti e dieci i criteri di Martin su una casistica ad alto volume (103 pazienti/anno, università di Padova) Novara et al. [22] hanno riportato un tasso di complicanze totale del 22%, con un tasso di complicanze maggiori (grado 3 e 4) del 3%. Questi risultati sono simili a quelli riportati per i centri del presente studio. Le complicanze più frequenti descritte sono state il sanguinamento (5.3%), la linforrea (4.3%), e l'ematoma (2.4%).

Altri due studi eseguiti in centri americani ad elevato volume, il Florida Hospital Celebration Health [23] e il Vattikuti Urology Institute [24], condotti in accordo con nove dei criteri di Martin hanno riportato invece tassi molto inferiori; rispettivamente un tasso di complicanze del 5% e del 9.8% ed un tasso di trasfusione del 0.5% e del 2.2%.

Altri studi europei presenti in letteratura condotti riportando le complicanze secondo la classificazione di Clavien-Dindo e rispettando in varia misura i criteri di Martin sono confrontabili con i risultati del presente studio.

Il volume chirurgico stimato dal numero di pazienti trattati nel periodo di tempo in questi studi è eterogeneo e varia da 21 a 250 pazienti all'anno [25-31]. Complicanze maggiori si sono verificate raramente e in generale nella stessa frequenza in tutti i centri (tassi dal 3 al 7%). I tassi di trasfusione di sangue variano dallo 1 al 5%. I tassi di complicanze globali, comprendenti quindi anche gli eventi minori sono invece altamente variabili (dal 6 al 28%) ed indicano un eterogeneo metodo di raccolta. Una chiara relazione tra volume e risultato chirurgico non è emersa da questi studi.

Due di questi studi sono stati condotti in un centro di medio [31] (50 casi annuali riportati) ed alto volume [27] (105 casi annuali riportati) della stessa regione dell'ospedale 1. Il confronto indica che il tasso complessivo di complicanze post-operatorie dell'ospedale 1 risulta inferiore sia a quello dell'ospedale di pari volume sia a quelli dell'ospedale di volume maggiore (tasso di complicanze complessive del 26% e 28% di cui complicanze maggiori 11.5% e 3%).

Gli studi finora citati sono stati considerati indagando la relazione tra complicanze e volume ospedaliero; altro fattore da considerare è il volume del chirurgo.

Hu et al. [32] basandosi sui dati dal 2003 al 2005 del Center of Medicare and Medicaid Services e analizzando in una medesima categoria 608 procedure di prostatectomia radicale laparoscopica e robotica in pazienti sopra i 65 anni, hanno invece riportato un tasso di complicanze complessivo superiore a quelli riportati nel presente studio (29% contro 22% e 18% nell'ospedale 1 e 2 rispettivamente) non riscontrando alcuna associazione tra volume del chirurgo (analizzata come variabile continua) e complicanze peri-operatorie, durata della degenza e stenosi dell'anastomosi.

Budäus et al. [33] utilizzando i dati derivati da 2666 prostatectomie laparoscopiche e robotiche eseguite dal 2002 al 2008 presso il Florida Hospital hanno indagato la relazione tra esperienza chirurgica del singolo chirurgo e due distinti end-points: i tassi di complicanze intra-ospedaliere e di trasfusione ematica.

Il volume del chirurgo è stato diviso per terzili in base al numero delle procedure annuali eseguite in basso (<16) medio (16-63) e alto (> 63) . Il tasso complessivo di complicanze potenzialmente letali durante la degenza ospedaliera era del 14%, 8% e 6% rispettivamente per i chirurghi a basso, medio e alto volume ($p < 0,01$). I tassi di trasfusione erano del 3,5%, 1% e 0,5% ($p < 0,01$).

Nel presente studio essendo i chirurghi unici operatori nel relativo centro, il volume ospedaliero coincide con il volume del singolo chirurgo.

I volumi dei chirurghi dell'ospedale 1 e 2 del presente studio corrispondono rispettivamente ai terzili medio ed alto. Rispetto allo studio di Budäus, le percentuali di trasfusione di sangue confermano quelle di un volume chirurgico medio per l'ospedale 1 mentre si categorizzano per un volume basso per il chirurgo dell'ospedale 2. Le percentuali delle complicanze risultano molto più alte probabilmente a causa di differenze metodologiche: considerando le complicanze di grado 3 e 4a (4b o 5 non si sono verificate) entrambi i chirurghi risultano avere risultati simili ai chirurghi di alto volume riportati.

Alcuni studi condotti in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale hanno indagato simultaneamente il volume dell'ospedale o del chirurgo e i loro risultati sembrano suggerire che l'importanza dell'uno o dell'altro fattore dipenda dall'end-point di interesse [32,34,35]. Il volume del chirurgo tende infatti ad avere un significativo

effetto su risultati direttamente collegati a specifiche manovre chirurgiche mentre il volume ospedaliero tende ad influenzare maggiormente l'esito delle cure peri-operatorie.

I due gruppi di pazienti del presente studio risultano differenti in alcune variabili peri-operatorie che possono essere ricondotte in modo specifico al volume del chirurgo.

Il tasso di margini positivi rappresenta una misura intra-operatoria della qualità oncologica della procedura ed è stata dimostrata essere associata all'esperienza del chirurgo. Thompson et al. [36] hanno indicato che il tasso di margini positivi per singolo chirurgo negli stadi pT2 si abbassa significativamente dopo 108 RARP eseguite mentre negli stadi pT3/4 raggiunge un plateau tra le 200 e le 300 RARP.

Nel presente studio questo tasso, significativamente differente, non può essere tuttavia confrontato tra i due chirurghi, a causa dell'analisi intra-operatoria dei margini eseguita nell'ospedale 2 che ne riduce significativamente il tasso. Per il chirurgo a medio volume dell'ospedale 1 questo tasso risulta molto superiore al tasso medio presente in letteratura per la malattia pT2 (18 e 9% rispettivamente) ma simile per la malattia pT3 (40 e 37% rispettivamente) [37].

Il maggior tasso di linfadenectomia eseguito nell'ospedale 2 è spiegato da una diversa applicazione della tecnica (vedi sezione metodi). La variabile in quest'ambito di maggiore interesse per operare un confronto tra i chirurghi è la massa linfonodale rimossa, che è risultata significativamente differente e maggiore per il chirurgo a maggiore volume chirurgico, in accordo con quanto precedentemente dimostrato [38].

Il maggior tasso di procedure nerve-sparing eseguite dal chirurgo ad alto volume dell'ospedale 2 è in relazione alla differenza pre-operatoria tra i due gruppi di pazienti in termini di caratteristiche della malattia oncologica, con maggior prevalenza in questo centro di casi a basso rischio che ne ha permesso la pianificazione intra-operatoria. Questa differenza pre-operatoria tra i due gruppi evidenziata nel presente studio supporta l'ipotesi della selezione dei pazienti verso i centri ad alto volume [19].

Il maggior tasso di procedure di linfadenectomia e di nerve sparing eseguite, unitamente all'uso dell'analisi intra-operatoria dei margini chirurgici spiegano dal

punto di vista tecnico il tempo operatorio statisticamente maggiore riscontrato per l'ospedale 2.

I due gruppi di pazienti del presente studio risultano differenti infine per quanto riguarda le variabili post-operatorie tempo di degenza e tempo di rimozione del catetere vescicale. La prima variabile, utilizzata in letteratura come parametro di qualità peri-operatoria, non può essere confrontata in quanto espressione nell'ospedale 1 di uno specifico protocollo utilizzato (vedi sezione metodi) e non dell'insorgenza di eventuali complicanze. Al pari il tempo di rimozione del catetere, risultato maggiore nell'ospedale 2.

Nel presente studio sono risultati predittori di complicanze all'analisi univariata il grado di comorbidità del paziente, l'esecuzione della linfadenectomia e della tecnica nerve-sparing. Questi risultati sono in accordo con precedenti studi [24,39].

L'esecuzione della procedura nerve-sparing è risultato fattore significativo anche all'analisi multivariata. Altri fattori legati alle caratteristiche del paziente quali BMI [21] e volume della prostata [22] e caratteristiche del cancro quali PSA [24] sono stati riportati in grado di predire il rischio di complicanze, ma non sono state confermate nella presente casistica.

Infine, la variabile volume del chirurgo, dimostrato essere fattore predittivo di complicanze peri-operatorie a breve termine [22,33] non è emersa nel presente studio.

Nella pratica clinica non è possibile (e non etico) verificare la relazione tra volume chirurgico e complicanze attuando uno studio prospettico randomizzato, assegnando casualmente i pazienti tra centri a differente volume. Gli studi risultano quindi di natura osservazionale. A differenza di molti studi presenti in letteratura di natura completamente retrospettiva, il presente studio è prospettico per i dati riferiti all'ospedale 1 e retrospettivo per i dati riferiti all'ospedale 2. In letteratura risulta essere il primo studio specificatamente condotto per confrontare i risultati peri-operatori tra un ospedale a medio volume ed uno ad alto volume. Le complicanze sono state raccolte e descritte in accordo con i criteri di standardizzazione raccomandati. L'accuratezza dei dati consente di utilizzare i risultati ottenuti come misure di controllo

sia interno che esterno della qualità della procedura chirurgica e come strumento di consulenza realistica per i pazienti candidati a RARP.

La principale limitazione dello studio è rappresentata dal numero limitato di pazienti ed eventi "complicanze" occorsi, che ha ridotto la possibilità statistica di valutare fattori predittivi delle singole complicanze. Il presente studio è inoltre disegnato per indagare i dati peri-operatori; non sono riportati dati circa i risultati funzionali (continenza urinaria e disfunzione erettile) ed oncologici a lungo termine. Cautela bisogna infine porre nell'applicare i risultati emersi per l'ospedale 1 e 2 ad altri centri di pari volume, a causa della possibile differenza nelle caratteristiche dei pazienti, nell'esperienza dei chirurghi, nei protocolli post-operatori utilizzati, come ampiamente discusso.

6. CONCLUSIONI

Il presente studio confronta direttamente i risultati peri-operatori della RARP eseguita in due centri di differente volume, in base alla letteratura disponibile definibili medio ed alto. L'analisi non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di tasso e natura delle complicanze post-operatorie insorte tra i due centri. I tassi di complicanze nei due centri sono inoltre risultati simili a quelli riportati da altri centri europei definibili ad alto volume e che hanno utilizzato i medesimi strumenti standardizzati di raccolta dati. Questo risultato suggerisce che la correlazione inversa tra volume ospedaliero ed insorgenza di complicanze peri-operatorie per la RARP può attualmente non sussistere tra centri ad alto e medio volume in cui operino chirurghi formati. In questa casistica la tecnica nerve sparing è risultata all'analisi multivariata predittore di complicanze. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati.

7. TABELLE

Tabella 1. Dati clinici pre-operatori dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robotica e confronto tra i due ospedali di origine (Ospedale 1 n = 80; Ospedale 2 n = 80).

VARIABILE	TOTALE	OSPEDALE 1	OSPEDALE 2	P-VALUE
Età (anni), media±DS	63.8±7.3	62.8±6.3	64.8±8.0	0.07
BMI (kg/m ²), media±DS	26.2±3.3	26.1±3.1	26.3±3.4	0.71
Volume prostata (cm ³), mediana(IQR)	40.0(32.0-51.7)	37.5(30.0-49.5)	41.5(34.0-52.0)	0.21
Stadio Clinico, n(%)				
T1b	2(1.2)	0(0.0)	2(2.5)	0.00
T1c	59(36.9)	10(12.5)	49(61.3)	
T2a	52(32.5)	39(48.7)	13(16.2)	
T2b	10(6.2)	8(10.0)	2(2.5)	
T2c	22(13.8)	20(25.0)	2(2.5)	
T3	15(9.4)	3(3.8)	12(15.0)	
T4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
PSA (ng/ml), mediana(IQR)	7.0(5.5-10.4)	7.6(6.0-11.6)	6.8(5.2-9.8)	
D'Amico Risk Group, n(%)				
1	27(16.9)	6(7.5)	21(26.3)	0.00
2	81(50.6)	39(48.7)	42(52.5)	
3	52(32.5)	35(43.8)	17(21.2)	
IMA, n(%)				
No	156(97.5)	78(97.5)	78(97.5)	1.00
Si	4(2.5)	2(2.5)	2(2.5)	
Fumo, n(%)				
No	133(83.1)	63(78.7)	70(87.5)	0.20
Si	27(16.9)	17(21.3)	10(12.5)	
BPCO, n(%)				
No	143(89.4)	72(90.0)	71(88.7)	1.00
Si	17(10.6)	8(10.0)	9(11.3)	
Ipertensione, n(%)				
No	112(70.0)	54(67.5)	58(72.5)	0.60
Si	48(30.0)	26(32.5)	22(27.5)	
Ictus, n(%)				
No	159(99.4)	80(100.0)	79(98.7)	1.00
Si	1(0.6)	0(0.0)	1(1.3)	
Diabete, n(%)				
No	134(83.7)	68(85.0)	66(82.5)	0.83
Si	26(16.3)	12(15.0)	14(17.5)	
Disordini del Sistema Immunitario, n(%)				
No	157(98.1)	78(97.5)	79(98.7)	1.00
Si	3(1.9)	2(2.5)	1(1.3)	
LUTS, n(%)				
No	128(80.0)	65(81.2)	63(78.7)	0.84
Si	32(20.0)	15(18.8)	17(21.3)	
TURP, n(%)				
No	156(97.5)	78(97.5)	78(97.5)	1.00
Si	4(2.5)	2(2.5)	2(2.5)	
Prostatite, n(%)				
No	148(92.5)	75(93.7)	73(91.2)	0.76
Si	12(7.5)	5(6.3)	7(8.8)	
Chirurgia vescicale, n(%)				
No	160(100.0)	80(100.0)	80(100.0)	1.00
Si	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

Chirurgia addominale, n(%)				
No	116(72.5)	58(72.5)	58(72.5)	1.00
Si	44(27.5)	22(27.5)	22(27.5)	
TAA/TAO, n(%)				
No	136(85.0)	69(86.3)	67(83.7)	0.89
TAA	20(12.5)	9(11.2)	11(13.8)	
TAO	4(2.5)	2(2.5)	2(2.5)	
ASA, n(%)				
1	85(53.2)	42(52.5)	42(52.5)	1.00
2	65(40.6)	32(40.0)	32(40.0)	
3	10(6.2)	6(7.5)	6(7.5)	
CCI, n(%)				
0	4(2.5)	2(2.5)	2(2.5)	0.87
1	46(28.8)	22(27.5)	24(30.0)	
2	61(38.2)	31(38.7)	30(37.5)	
3	42(26.2)	20(25.0)	22(27.5)	
4	6(3.7)	4(5.0)	2(2.5)	
5	1(0.6)	1(1.3)	0(0.0)	

DS: Deviazione Standard; IMA: Infarto Miocardico Acuto; ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body Mass Index; CCI: Charlson Comorbidity Index; BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; IQR: Inter-Quartile Range; LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms; TAA: Terapia Anti Aggregante; TAO: Terapia Antiacoagulante Orale; PSA: Prostate Specific Antigen; TURP: Trans-Urethral Resection of Prostate.

Tabella 2. Dati clinici peri-operatori dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robotica e confronto tra i due ospedali di origine (Ospedale 1 n=80; Ospedale 2 n = 80).

VARIABILE	TOTALE	OSPEDALE 1	OSPEDALE 2	P-VALUE
Tempo operatorio (min), media±DS	193.5±31.6	185.7±16.7	201.2±39.8	0.00
PLND, n(%)				
No	12(7.5)	12(15.0)	0(0.0)	0.00
Si	148(92.5)	68(85.0)	80(100.0)	
Perdite ematiche (ml), media±DS	291.8±151.6	286.8±110.8	296±183.4	0.34
Riparazione ernia, n(%)				
No	155(96.9)	78(97.5)	77(96.2)	1.00
Si	5(3.1)	2(2.5)	3(3.8)	
Adesiolisi intestinale, n(%)				
No	136(85.0)	66(82.5)	70 (87.5)	0.51
Si	24(15.0)	14(17.5)	10(12.5)	
Nerve-Sparing, n(%)				
No	41(25.6)	24(30.0)	17(21.5)	0.00
Monolaterale	65(40.6)	40(50.0)	25(31.3)	
Bilaterale	54(33.8)	16(20.0)	38(47.5)	
Conversione in chirurgia aperta, n(%)				
No	160(100.0)	80(100.0)	80(100.0)	1.00
Si	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Difetti tecnici sistema DaVinci®, n(%)				
No	160(100.0)	80(100.0)	80(100.0)	1.00
Si	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Stadio Patologico, n(%)				
pT2a	10(6.2)	4(5.0)	6(7.5)	0.14
pT2b	5(3.1)	0(0.0)	5(6.2)	
pT2c	95(59.4)	49(61.3)	46(57.5)	
pT3a	25(15.6)	11(1.7)	14(17.5)	
pT3b	24(15.0)	16(20.0)	8(10.0)	
pT4	1(0.7)	0(0.0)	1(1.3)	
Gleason Sum, n(%)				
3+3	32(20.0)	4(5.0)	28(35.0)	0.00
3+4	62(38.7)	39(48.7)	23(28.7)	
4+3	44(27.5)	22(27.5)	22(27.5)	
4+4	9(5.6)	4(5.0)	5(6.2)	
3+5	1(0.7)	1(1.3)	0(0.0)	
4+5	10(6.2)	9(11.2)	1(1.3)	
5+4	2(1.3)	1(1.3)	1(1.3)	
Margini chirurgici, n(%)				
Negativi	136(85.0)	59(73.7)	77(96.2)	0.00
Positivi	24(15.0)	21(26.3)	3(3.7)	
pN+, n(%)				
No	134(90.1)	58(83.7)	76(94.9)	0.03
Si	14(9.9)	10(16.3)	4(5.1)	
N° di LN rimossi, media±DS	20.1±10.3	12.4±7.0	26.3±8.2	0.00
Degenza (giorni), mediana(IQR)	6(7-7)	8(8-9)	4(4-6)	0.00
Rimozione catetere (giorni), mediana(IQR)	7(5-48)	6(6-6)	7(7-7)	0.00

DS: Deviazione Standard; IQR: Inter-Quartile Range; LN: Linfonodi; PLND: Pelvic Lymph Node Dissection; pN+: linfonodi positivi per carcinoma prostatico.

Tabella 3. Complicanze chirurgiche post-operatorie dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robotica e confronto tra i due ospedali di origine (Ospedale 1 n = 80; Ospedale 2 n = 80).

VARIABILE	TOTALE	OSPEDALE 1	OSPEDALE 2	P-VALUE
Pazienti affetti da complicanze, n(%)				
No	120(75.0)	58(72.5)	62 (77.5)	0.58
Si	40(25.0)	22(27.5)	18(22.5)	
Insorgenza complicanze (giorni), n(%)*				
<30	44(97.8)	24(96.0)	20(100.0)	1.00
30-60	1(2.2)	1(4.0)	0(0.0)	
60-90	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Clavien Grade, n(%)†				
I	22(13.7)	13(16.2)	9(11.2)	0.73
II	16(10)	9(11.2)	7(8.7)	
IIIa	3(1.9)	1(1.2)	2(2.5)	
IIIb	3(1.9)	2(2.5)	1(1.2)	
IVa	1(0.6)	0(0.0)	1(1.2)	
IVb	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Transfusioni ematiche, n(%)				
No	156(97.5)	79(98.7)	77(96.2)	0.62
Si	4(2.5)	1(1.3)	3(3.8)	
Complicanze polmonari, n(%)				
No	157(98.1)	79(98.7)	78(97.5)	1.00
Si	3(1.9)	1(1.3)	2(2.5)	
Complicanze viscerali, n(%)				
No	157(98.1)	78 (97.5)	79(98.7)	1.00
Si	3(1.9)	2(2.5)	1(1.3)	
Complicanze cardiache, n(%)				
No	160(100.0)	80(100.0)	80(100.0)	1.00
Si	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Complicanze neurologiche, n(%)				
No	157(98.1)	79(98.7)	78(97.5)	1.00
Si	3(1.9)	1(1.3)	2(2.5)	
Trombosi venosa profonda, n(%)				
No	158 (98.7)	79(98.7)	79(98.7)	1.00
Si	2(1.3)	1(1.3)	1(1.3)	
Infezioni di ferita, n(%)				
No	160(100.0)	80(100.0)	80(100.0)	1.00
Si	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Ritenzione urinaria acuta, n(%)				
No	151(94.4)	73(91.2)	78(97.5)	0.17
Si	9(5.6)	7(8.8)	2(2.5)	
Deiscenza anastomosi, n(%)				
No	158(98.7)	78(97.5)	80 (100.0)	0.50
Si	2(1.3)	2(2.5)	0(0.0)	
Infezioni urinarie/genitali, n(%)				
No	155(96.8)	77(96.2)	78(97.5)	1.00
Si	5(3.2)	3(3.8)	2(2.5)	
Ematoma, n(%)				
No	155(96.8)	79(98.7)	76(95.0)	0.37
Si	5(3.2)	1(1.3)	4(5.0)	
Linfocele sintomatico, n(%)				
No	156(97.5)	79(98.7)	77(96.2)	0.62
Si	4(2.5)	1(1.3)	3(3.8)	
Sanguinamento attivo/ematuria, n(%)				
No	158(98.7)	79(98.7)	79(98.7)	1.00
Si	2(1.3)	1(1.3)	1(1.3)	

*: presenti pazienti affetti da più di una complicanza; †: % riferita al numero dei pazienti

Tabella 4. Potenziali fattori di rischio pre- e intra-operatori associati allo sviluppo di complicanze post-operatorie nell'analisi di regressione logistica univariata e multivariata.

VARIABILE	REGRESSIONE LOGISTICA UNIVARIATA			REGRESSIONE LOGISTICA MULTIVARIATA		
	OR	95%-IC	P-VALUE	OR	95%-IC	P-VALUE
Età (anni)	1.01	0.96-1.06	0.57	0.96	0.89-1.05	0.43
BMI (kg/m ²)	1.00	0.90-1.11	0.92	-	-	-
Volume prostata (cm ³)	1.00	0.98-1.02	0.70	-	-	-
Stadio Clinico	0.95	0.72-1.24	0.72	-	-	-
PSA (ng/ml)	1.01	0.98-1.05	0.29	-	-	-
D'Amico Risk Group	1.25	0.72-2.16	0.41	-	-	-
ASA score	1.27	0.71-2.27	0.41	-	-	-
CCI score	1.32	0.88-1.97	0.16	1.45	0.75-2.80	0.26
TAA/TAO	1.58	0.71-3.53	0.25	-	-	-
Diabete	0.68	0.23-1.97	0.48	-	-	-
BPCO	1.27	0.41-3.92	0.67	-	-	-
Fumo	0.84	0.31-2.29	0.74	-	-	-
Tempo operatorio	1.00	0.99-1.01	0.53	-	-	-
Perdite ematiche	0.99	0.99-1.00	0.75	-	-	-
PLND	4.31	0.53-34.51	0.17	3.00	0.36-24.72	0.31
Nerve-sparing	0.50	0.31-0.82	0.01	0.55	0.34-0.92	0.02
Operazioni associate	1.24	0.47-3.29	0.65	-	-	-
Chirurgo	0.93	0.78-1.22	0.81	-	-	-

95%-CI: 95% Intervallo di Confidenza; ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body Mass Index; CCI: Charlson Comorbidity Index; BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva; OR: Odds Ratio; PLND: Pelvic Lymph Node Dissection; TAA: Terapia Anti Aggregante; TAO: Terapia Anticoagulante Orale.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1) Barbash GI, Friedman B, Glied SA et al. Factors associated with adoption of robotic surgical technology in US hospitals and relationship to radical prostatectomy procedure volume. *Ann Surg.* 2014;259:1-6.
- 2) Pilecki MA, McGuire BB, Jain U et al. National multi-institutional comparison of 30-day postoperative complication and readmission rates between open retropubic radical prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy using NSQIP. *J Endourol.* 2014;28:430-6.
- 3) Wallerstedt A, Tyritzis SI, Thorsteinsdottir T et al. LAPPRO steering committee. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015;67:660-70.
- 4) Yu H, Hevelone ND, Lipsitz SR et al. Hospital Volume, Utilization, Costs and Outcomes of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Urol* 2012;187:1632-1638.
- 5) Leow JJ, Leong EK, Serrell EC et al. Systematic Review of the Volume-Outcome Relationship for Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2017(17)30076-7
- 6) Sammon JD, Karakiewicz PI, Sun M et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: the differential effect of regionalization, procedure volume and operative approach. *J Urol.* 2013;189:1289-94.
- 7) Anderson CB, Elkin EB, Atoria CL et al. The diffusion of minimally invasive radical prostatectomy in the United States: a case study of the introduction of new surgical devices. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18:75-80.
- 8) Cooper MA, Ibrahim A, Lyu H et al. Underreporting of Robotic Surgery Complications Clearances for Surgical Procedures Using. *J Healthc Qual* 2015;37:133–138.
- 9) American Society of Anesthesiologists Clinical Information [Internet]. Available from: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physicalstatus-classification-system>.

- 10) Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83
- 11) Menon M, Tewari A, Peabody J. Vattikuti Institute prostatectomy: technique. *J Urol* 2003;169:2289–2292
- 12) Cestari A, Buffi NM, Scapaticci E et al. Simplifying patient positioning and port placement during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;57:530-533.
- 13) Cestari A, Ferrari M, Zanoni M et al. Side docking of the da Vinci robotic system for radical prostatectomy: advantages over traditional docking. *J Robot Surg.* 2015;9:243-247.
- 14) Ferrari M, Fabbri F, Zanoni M et al. Early neuro-vascular bundles release in RALP: the technique. V17. *Eur Urol Suppl.*2016;15:eV17.
- 15) Makarov D V, Trock BJ, Humphreys EB 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;69:1095-1101
- 16) ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. *Mod Pathol.* 2011;24:1-57
- 17) Martin RC, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;23:803-13.
- 18) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
- 19) Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013; 64(5):786–798
- 20) Trinh QD, Sammon J, Sun M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol.* 2012;61:679-85.

- 21) Liu JJ, Maxwell BG, Panousis P, Chung BI. Perioperative outcomes for laparoscopic and robotic compared with open prostatectomy using the national surgical quality improvement program (NSQIP) database. *Urology*. 2013;82:579-83
- 22) Novara G, Ficarra V, D'Elia C et al. Prospective evaluation with standardized criteria for postoperative complications after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57:363–70.
- 23) Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B, et al. Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: report applying a standardized grading system. *Eur Urol* 2010;57:945–52.
- 24) Agarwal PK, Sammon J, Bhandari A, et al. Safety profile of robot-assisted radical prostatectomy: a standardized report of complications in 3317 patients. *Eur Urol* 2011;59:684–98.
- 25) Rozet F, Jaffe J, Braud G, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007;178:478–82.
- 26) Ploussard G, Xylinas E, Salomon L, et al. Robot-assisted extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: Experience in a high-volume laparoscopy reference centre. *BJU Int* 2010;105:1155– 1160.
- 27) Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC, et al. (2010) Surgery-related Complications in 1253 Robot-assisted and 485 Open Retropubic Radical Prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology* 2010;75:1092-1097.
- 28) Fischer B, Engel N, Fehr JL, John H. Complications of robotic assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;26:595–602.
- 29) Lebeau T, Rouprêt M, Ferhi K, et al. Assessing the complications of laparoscopic robot-assisted surgery: the case of radical prostatectomy. *Surg Endosc* 2011;25:536-42.
- 30) Tasci a I, Tufek I, Gumus E, et al. Oncologic results, functional outcomes, and complication rates of robotic-assisted radical prostatectomy: multicenter experience in Turkey including 1,499 patients. *World J Urol*. 2015;33:1095-102.

- 31) Di Pierro GB, Grande P, Mordasini L, Danuser H, Mattei A. Safety and Efficacy of Robot-assisted Radical Prostatectomy in a Low-volume Center: A 6-year Single-surgeon Experience. *Anticancer Res.* 2016;36:4201-7.
- 32) Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol.* 2003; 21:401-405
- 33) Budäus L, Sun M, Abdollah F et al. Impact of surgical experience on in-hospital complication rates in patients undergoing minimally-invasive prostatectomy: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:839-47.
- 34) Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2002; 346:1138–1144.
- 35) Alibhai SMH, Leach M, Tomlinson G. Impact of hospital and surgeon volume on mortality and complications after prostatectomy. *J Urol.* 2008; 180:155–162.
- 36) Thompson JE, Egger S, Böhm M, et al. Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. *Eur Urol.* 2014;65:521-31.
- 37) Novara G, Ficarra V, Mocellin S et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. 2012;62:382-404.
- 38) Briganti A, Capitanio U, Chun FK et al. Impact of surgical volume on the rate of lymph node metastases in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;54:794-802.
- 39) Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57:371–86.