

Margini chirurgici positivi dopo prostatectomia radicale mini-invasiva: studio multicentrico

Ardit Tafa¹, Angelica Grasso¹, Alessandro Antonelli², Pierluigi Bove³, Antonio Celia⁴, Carlo Ceruti⁶, Simone Crivellaro⁷, Mario Falsaperla⁸, Andrea Minervini⁹, Paolo Parma⁵, Angelo Porreca¹⁰, Stefano Zaramella¹¹, Elisa De Lorenzis¹, Gabriele Cozzi¹, Bernardo Rocco¹

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Italy

²U.O. di Urologia, Spedali Civili di Brescia, Brescia - Italy

³U.O. di Urologia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy

⁴U.O. di Urologia, Ospedale di San Bassiano, Bassano del Grappa (Vicenza) - Italy

⁵U.O. di Urologia, Ospedale Carlo Poma di Mantova, Mantova - Italy

⁶U.O. di Urologia, Clinica Urologica della Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino - Italy

⁷U.O. di Urologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine, Udine - Italy

⁸U.O. di Urologia, Policlinico Vittorio Emanuele II, Catania - Italy

⁹U.O. di Urologia, Ospedale Careggi, Università degli studi di Firenze, Firenze - Italy

¹⁰U.O. di Urologia, Policlinico di Abano Terme, Abano Terme (Padova) - Italy

¹¹U.O. di Urologia Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara - Italy

Positive surgical margin status after minimally invasive radical prostatectomy: a multicenter study

Aim: The aim of our study is to evaluate the status of positive margins (PSMs) comparing their incidence between aparoscopic radical prostatectomy (LRP) and robot assisted radical prostatectomy (RARP) in centers with medium case-load (50-150 cases/year). We also analyzed the correlations between surgical technique, nerve-sparing approach (NS), and incidence of PSMs, stratifying our results by pathological stage.

Materials and methods: We analyzed 1992 patients who underwent RP in various urologic centers. We evaluated the incidence of PSMs, and then we compared the stage-related incidence of PSMs, for both the techniques.

Results: We did not find a statistically significant difference between the two surgical modalities in the study regarding the overall incidence of PSMs.

Conclusions: In our retrospective study, we did not find any difference in terms of PSMs in RARP versus LRP. Our PSMs were not negligible, particularly in pT3 stages, compared with high-volume centers; surgical experience and patients' selection can be a possible explanation.

Keywords: Laparoscopy, Minimally invasive surgery, Positive margins, Prostate cancer, Robotic prostatectomy

Introduzione

Nei Paesi occidentali il carcinoma prostatico (CaP), escludendo le neoplasie della cute, è il tumore più frequentemente diagnosticato negli uomini, e la terza causa di morte per tumore (1). La prostatectomia radicale (RP) è il trattamento standard per la neoplasia prostatica localizzata in uomini con un'aspettativa di vita di oltre 10-15 anni (2). In Italia, secondo le stime AIOM-AIRTUM, nel 2013 erano attesi 36 000 nuovi casi/anno di diagnosi di neoplasia prostatica, con mortalità attesa di 9000 casi/anno (3). Il CaP era classicamente considerato come pro-

prio dell'età avanzata; tuttavia, con l'introduzione nella pratica clinica del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) negli anni '90, l'età della diagnosi e lo stadio clinico di malattia alla prima osservazione si sono progressivamente ridotti. In questi anni, dunque, è aumentato il riscontro di pazienti con neoplasie localizzate e sempre più giovani con aspettativa di vita superiore a 10-15 anni, suscettibili di trattamento con finalità curative. In quest'ottica, diventa sempre più importante che un intervento con finalità curativa abbia un impatto il meno rilevante possibile sulla qualità di vita del paziente.

Con lo scopo di ridurre ulteriormente la morbilità della prostatectomia radicale open (ORP), nel 1992 Schuessler et al (4) hanno descritto per la prima volta un approccio chirurgico mini-invasivo laparoscopico per il trattamento del tumore prostatico. Tuttavia, l'esperienza iniziale con la prostatectomia radicale laparoscopica (LRP) non è stata incoraggiante, per la difficoltà esecutiva e la lunga curva di apprendimento (*learning curve*), limitandone l'uso a pochi Centri di riferimento.

L'introduzione dell'assistenza robotica del sistema da Vinci® Surgical ha migliorato la precisione nell'esecuzione della RP e ha indotto molti urologi laparoscopisti a sviluppare la tecnica

Accepted: April 29, 2015

Published online: October 1, 2015

Corresponding author:

Angelica Anna Chiara Grasso, MD
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Via della Commenda 15
20100 Milano, Italy
angelica_grasso@yahoo.it

della prostatectomia radicale robot-assistita (RARP) (5, 6).

Uno degli obiettivi dell'assistenza robotica era quello di ridurre la *learning curve*, anche nei chirurghi laparoscopici naïve, senza sacrificare i risultati oncologici stabiliti con la ORP (6, 7). Negli ultimi anni la LRP e, soprattutto, la RARP si sono evolute verso un utilizzo sempre maggiore. Attualmente queste procedure minimamente invasive sono una modalità convalidata di trattamento per il tumore prostatico localizzato, con esito oncologico e funzionale comparabili con quelli ottenuti con approccio open (8, 9).

I margini chirurgici positivi (*positive surgical margins* (PSMs)), definiti come la presenza di cellule neoplastiche a contatto con la superficie colorata del campione operatorio, sono considerati un esito oncologico negativo della RP, perché possono influenzare negativamente la sopravvivenza libera da recidiva biochimica, ma sono anche utilizzati come misura della qualità chirurgica della RP (10). Il margine chirurgico positivo, ma anche il PSA preoperatorio, il Gleason score patologico e l'invasione delle vescicole seminali sono dei fattori predittivi indipendenti della recidiva biochimica (11, 12).

Lo status dei margini influenza anche la necessità di una terapia secondaria e può essere fonte di ansia per il paziente data la percezione che esso implica, cioè una resezione incompleta del tumore. In un paziente con margini chirurgici positivi il dilemma della terapia secondaria è se eseguire radioterapia adiuvante (aRT) subito dopo l'intervento chirurgico o aspettare e valutare se si ha una recidiva biochimica (come un indicatore precoce di recidiva clinica) e trattare il tumore con RT di salvataggio (sRT). I recenti risultati dello studio EORTC 20911 (follow-up medio di 10 anni) hanno mostrato che la radioterapia adiuvante migliora significativamente la sopravvivenza libera da progressione biochimica nei pazienti con PSMs (HR 0,49; 95%CI 0,41-0,59; log-rank $p < 0,0001$), ma non la sopravvivenza libera da progressione clinica (HR 0,81; 95%CI 0,65-1,01; log-rank $p = 0,054$) (13). Invece lo studio SWOG 8794 ha dimostrato un minor rischio di progressione metastatica della malattia (HR 0,7; $p = 0,016$) e migliore sopravvivenza globale nei pazienti con PSMs che eseguono RT adiuvante (14).

Lo status dei PSMs è anche comunemente usato come un end-point (obiettivo finale) per misurare l'apprendimento della procedura chirurgica. Al contrario, la recidiva biochimica è un end-point alquanto problematico per l'apprendimento perché è un dato che non è disponibile al chirurgo per molti anni dopo la prostatectomia radicale.

Così, molti chirurghi esperti di prostatectomia radicale utilizzano i margini chirurgici come end-point per trarre conclusioni (15).

I tassi di PSM pubblicati in letteratura variano molto (range 4%-53%) e sono in parte dipendenti dalle caratteristiche della malattia, con tassi più alti in pazienti con grado e stage più alti. Comunque, questi tassi sono anche chirurgo-dipendente, e quindi modificabili (16). Curve di apprendimento (*learning curve*) chirurgico sono state sviluppate per la ORP (17), la LRP (18), e la RARP (19), e hanno dimostrato tassi più bassi di PSM con l'aumentare dell'esperienza del chirurgo.

Studi in letteratura hanno suggerito stime diverse sul numero delle chirurgie richieste per ridurre i tassi di PSM a un minimo; le stime variano da 200-250 casi nelle serie laparoscopiche (18) a 1000-1500 casi usando l'approccio robotico (19).

L'obiettivo principale di questo studio multicentrico su

1357 RARP e 635 LRP è stato quello di analizzare e confrontare le incidenze e le localizzazioni dei PSMs nelle due modalità chirurgiche. Obiettivi secondari erano analizzare i fattori predittivi indipendenti per i PSMs e costruire le *learning curve* per le due modalità chirurgiche prendendo come outcome chirurgico-oncologico i PSMs.

Materiali e metodi

I dati utilizzati nel nostro studio provengono dai database raccolti in modo prospettico da diversi Centri urologici del gruppo AGILE, gruppo di studio creato dai giovani urologici di diversi Centri italiani che si dedicano alla chirurgia robotica, laparoscopica ed endourologica avanzata. Dopo l'approvazione del consiglio direttivo del gruppo AGILE, 11 Centri in Italia hanno accettato di partecipare a questo studio. Tutti i Centri hanno reso anonimi i loro dati e hanno provveduto a mandare le informazioni su file standard Excel. Un file cumulativo con i dati di 35 chirurghi è stato creato ed è stato tenuto in un database di ricerca. I Centri che hanno partecipato sono i seguenti: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Spedali Civici di Brescia; Clinica Urologica di Novara; Urologia-Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Ospedale di San Bassiano, Bassano del Grappa; Policlinico di Abano Terme; Ospedale "Carlo Poma" di Mantova; Presidio Ospedaliero "Vittorio Emanuele II" di Catania; Clinica Urologica della Città della Salute e della Scienza di Torino; Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine; Azienda Ospedaliero-Universitaria "Careggi" di Firenze. I dati a disposizione comprendevano pazienti operati fra gennaio 2008 e marzo 2014. Abbiamo analizzato retrospettivamente 1992 pazienti con carcinoma di prostata clinicamente localizzati, operati da 35 chirurghi provenienti da 11 Centri italiani: 635 pazienti sono stati trattati con RP laparoscopica e 1357 pazienti con RP robot-assistita. In 177 pazienti mancava il dato sullo status dei margini (123 LRP, 54 RARP), quindi 1815 pazienti avevano dati disponibili per l'analisi dei margini. I pazienti sono stati esclusi dall'analisi se avevano ricevuto prima della RP terapia ormonale con blocco androgenico o radioterapia pelvica o se mancavano i dati per le covariabili clinico-patologiche (PSA, Gleason score, grade o stage). I dati di 1778 pazienti erano disponibili per l'analisi multivariata. Ai 35 chirurghi è stato richiesto di comunicare la loro precedente esperienza nella prostatectomia radicale open, laparoscopica e robotica prima del gennaio 2008 o esperienza in altri Centri che non fanno parte di questo studio. Per tutti i chirurghi nello studio avevamo la storia completa di tutti i pazienti operati laparoscopicamente o robot-assistita, e solo 1 chirurgo aveva una precedente esperienza open. Undici chirurghi hanno eseguito LRP (di cui 3 hanno eseguito solo una procedura) e 24 chirurghi hanno eseguito RARP (di cui 4 hanno eseguito solo tre o meno di tre procedure). Nessun chirurgo ha eseguito tutte e due le procedure. Il margine chirurgico positivo è stato definito come la presenza di cellule tumorali nel margine colorato della prostata rimossa chirurgicamente secondo i protocolli di processazione anatomo-patologici delle diverse sedi, rispettando le linee guida dell'ISUP (*International society of urological oncology*) inerenti la gestione dei preparati urologici.

Le procedure laparoscopiche sono state eseguite sia per via transperitoneale che per via extraperitoneale; le proce-

ture robot-assisted sono state eseguite quasi esclusivamente per via transperitoneale (solo 7 (0,5%) procedure extraperitoneali). Sono state posizionate 5 porte nella LRP e 6 porte nella RARP. La tecnica o l'approccio alla nerve sparing è stato eseguito a discrezione di ogni chirurgo e/o del Centro. La tecnica usata per la RARP è stata quella di Patel.

Il preparato patologico della prostata è stato processato in modo simile in tutti gli istituti. I margini chirurgici positivi, definiti come presenza di cellule tumorali sulla superficie processata-colorata del campione operatorio, sono stati categorizzati in 4 gruppi in base alla localizzazione, che comprende l'apice, il collo vescicale, postero-laterale e multifocale. Lo stage patologico è stato segnato usando la classificazione TNM del 2002.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando il programma SAS® *statistical analysis software*, versione 9.2 per Windows® con $p < 0,05$ considerata statisticamente significativa. Le caratteristiche dei pazienti sono state analizzate per modalità di tecnica chirurgica. I dati continui con distribuzione normale sono stati presentati con media e deviazione standard. I dati continui e con distribuzione non-normale sono stati presentati con mediana e range degli interquartile. I dati categoriali sono stati presentati con numeri e proporzioni. Per analizzare i fattori predittivi per i PSMs dopo RP mini-invasiva è stato usato il modello di regressione logistica multivariata (analisi per misure ripetute entro ogni chirurgo (*cluster*) con risposta margine positivo: "sì"). Le variabili indipendenti che sono state considerate nel modello di regressione erano: l'età, PSA preoperatorio, GS biptico, stadio patologico (GS patologico, pT, estensione extracapsulare), linfadenectomia, status del nerve sparing, modalità chirurgica (LRP vs RARP), il chirurgo (1° operatore), se l'intervento è stato eseguito prima o dopo il 2010. Per cercare di costruire le *learning curve* della LRP e della RARP per i PSMs si è proceduto nel seguente modo: per ogni paziente l'esperienza del chirurgo è stata codificata come il numero delle LRP o RARPs eseguite prima dell'operazione sul paziente in questione.

Nel modello logistico con le variabili più influenti, la risposta di margine positivo "sì", è stata valutata negli interventi eseguiti da operatori con esperienza chirurgica maggiore di 9 interventi; questo è stato fatto per eliminare i primissimi interventi che di solito si eseguono con il tutor, e non completamente in autonomia.

Risultati

Le caratteristiche cliniche e patologiche per le due modalità chirurgiche sono evidenziate nelle Tabelle I e II. L'età dei pazienti era ugualmente distribuita nei due gruppi con una media di 64,7 anni nella LRP e 64,4 anni nella RARP, $p = 0,86$. Sono state evidenziate delle piccole differenze statisticamente significative fra i due gruppi per quanto riguarda PSA, BMI, volume prostatico. Si è evidenziata inoltre una differenza significativa fra la LRP e RARP per quanto riguarda il Gleason score patologico (pGS), lo stage patologico (pT) e la procedura di *nerve sparing* bilaterale (NS bil) con tassi più alti di pGS ≥ 7 , di pT3 e di NS bil ($p < 0,001$) nei pazienti operati con l'approccio robot-assisted. Invece i pazienti con classe D'Amico alta erano più frequenti nel gruppo LRP. I tassi della linfadenectomia erano più alti nella LRP (31,1%) rispetto alla RARP (20,4%), $p = 0,003$;

TABELLA I - Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche dei pazienti stratificati per modalità chirurgica

Caratteristica	Laparoscopic RP	Robotic RP	p value
Pazienti, no. (%)	635 (31,8)	1357 (68,2)	
Età, anni			= 0,86
Media (SD)	64,7 (5,9)	64,4 (6,9)	
Mediana (IQR)	65 (61-69)	65 (60-70)	
Mancanti, no. (%)	66 (10,3)	237 (17,4)	
BMI, kg/m ²			<0,0001
Media (SD)	25,6 (3,2)	26,4 (3,4)	
Mediana (IQR)	25 (23-27,7)	26 (24,2-w,1)	
Mancanti, no. (%)	318 (50,0)	883 (65,0)	
PSA, preoperatorio (ng/ml)			= 0,03
Media (SD)	8,0 (7,7)	7,6 (5,7)	
Mediana (IQR)	6,7 (5,4-8,4)	6,4 (5-8,7)	
Mancanti, no. (%)	76 (11,9)	3 (0,0)	
Volume prostata (ml)			<0,001
Media (SD)	45,9 (15,1)	55,0 (28,2)	
Mediana (IQR)	47 (35-55)	48 (35-69,2)	
Mancanti, no. (%)	316 (49,7)	681 (50,1)	
Gleason score biptico, no. (%)			<0,001
≤6	415 (65,4)	894 (65,9)	
7	127 (20,0)	321 (23,7)	
≥8	17 (2,8)	62 (4,6)	
Mancanti	76 (11,5)	80 (5,7)	
Classe D'Amico, no. (%)			<0,001
Basso	281 (44,3)	823 (60,6)	
Intermedio	48 (7,6)	151 (11,1)	
Alto	165 (25,9)	107 (7,9)	
Mancanti, no. (%)	141 (22,2)	276 (20,3)	
Stadio clinico, no. (%)			<0,001
T1	310 (48,8)	331 (24,4)	
T2	298 (46,9)	211 (15,5)	
T3/T4	26 (4,0)	14 (1,0)	
Mancanti, no. (%)	1 (0,0)	801 (59,0)	
Nerve sparing (NS), no. (%)			<0,001
Mono NS	115 (18,1)	212 (15,6)	
Bilateral NS	55 (8,6)	597 (44,0)	
No NS	210 (33,0)	276 (20,4)	
Mancanti, no. (%)	255 (40,1)	272 (20,0)	

SD = deviazione standard; IQR = inter quartile range; RP = prostatectomia radicale; BMI = body mass index; PSM = positive surgical margin (margine chirurgico positivo).

invece le percentuali di positività linfonodale alla PLND erano uguali.

L'incidenza globale dei margini chirurgici positivi era lievemente maggiore nella RARP (24,2%) rispetto alla LRP (20,3%), ma questa differenza non aveva una significatività statistica ($p = 0,074$).

TABELLA II - Caratteristiche patologiche dei pazienti stratificati per modalità chirurgica

Caratteristica	Laparoscopic RP	Robotic R	p value
Pazienti, no. (%)	635 (31,8)	1357 (68,2)	-
Gleason score postoperat, no. (%)			<0,001
≤6	300 (47,3)	542 (40,0)	
7	208 (32,8)	582 (42,9)	
≥8	50 (7,8)	141 (10,4)	
Mancanti, no. (%)	77 (12,1)	92 (6,7)	
Stadio patologico, no. (%)			<0,001
pT0	6 (0,9)	2 (0,1)	
pT2a	199 (31,3)	303 (22,3)	
pT2b	26 (4,1)	38 (2,8)	
pT2c	235 (36,9)	640 (47,2)	
pT3a	60 (9,4)	237 (17,5)	
pT3b/pT4	37/0 (5,8)	76/1 (5,6)	
Mancanti, no. (%)	73 (11,5)	59 (4,3)	
Linfadenectomia, no. (%)			<0,001
Sì	198 (31,1)	276 (20,4)	
No	430 (67,6)	831 (61,3)	
Mancanti, no. (%)	8 (1,3)	249 (18,3)	
N. Global PSM (%)	104/512 (20,3)	315/1303 (24,2)	= 0,074
Mancanti, no. (%)	123/635	54/1357	
pT2 PSM (%)	57/420 (13,6)	168/980 (18,2)	
pT3 PSM (%)	45/85 (52,9)	147/312 (46,8)	

TABELLA III - Distribuzione dei PSMs divisi per stadio patologico nella LRP

	No. Pz stage		
	pT2	pT3	Totale No.
Apice	14	10	24
Postero-laterale	3	4	7
Base-collo vescicale	4	5	9
Multifocale	6	9	15
Non disponibile	41	8	49
Totale	68	36	104

Nel gruppo dei pazienti LRP 81,7% avevano stadio pT2 e 17,4% stadio pT3; nel gruppo RARP 75% dei pazienti erano allo stadio pT2 e 24,2% allo stadio pT3 ($p < 0,001$). L'incidenza stadio specifica dei PSMs erano rispettivamente per pT2 e pT3 di 13,6% e 52,9% per la LRP e 18,2% e 46,8% per la RARP (Tab. II).

Nelle Tabelle III e IV viene presentata rispettivamente la distribuzione dei PSMs stratificati per stadio patologico nella LRP e nella RARP. Come si può vedere anche per gli stage pT2 e pT3, sia nella LRP che nella RARP, il sito più frequente era l'apice e la distribuzione multifocale.

TABELLA IV - Distribuzione dei PSMs stratificati per stadio patologico nella RARP

	No. Pz stage		
	pT2	pT3	Totale No.
Apice	46	44	90
Postero-laterale	22	16	38
Base-collo vescicale	24	17	41
Multifocale	27	42	69
Non disponibile	66	11	77
Totale	185	130	315

TABELLA V - Analisi multivariata dei fattori predittivi indipendenti per i PSMs

Parametri	OR (95%CI)	p value
pT3 vs pT2	2,85 (2,17-3,73)	<0,0001
CaP extracapsulare	2,14 (1,66-2,76)	<0,0001
pGleason:		
≥8 vs ≤6	1,94 (1,24-3,03)	= 0,0036
≥8 vs 7	1,32 (0,9-1,95)	= 0,1552
RARP vs LRP	1,2 (0,62-2,08)	= 0,5925
Operatore LRP vs RARP	1,002 (0,99-1,005)	= 0,2842
Età	0,992 (0,97-1,015)	= 0,527
PSA preop	1,013 (0,98-1,038)	= 0,274
Mono o bil NS vs no NS	1,16 (0,77-1,77)	= 0,46
Linfadenectomia Sì vs No	1,02 (0,71-1,48)	= 0,888

Nei pazienti RARP l'incidenza dei PSM sull'apice è uguale sia nella malattia confinata alla prostata che nella malattia localmente avanzata. Invece la presenza multifocale dei PSMs era più frequente nei pazienti pT3.

Sono state eseguite analisi univariate e multivariate con il modello di regressione logistica inserendo diverse combinazioni di variabili che potevano influenzare i PSMs. Quindi nell'analisi multivariata sono state inserite le variabili età, PSA preoperatorio, status del nerve sparing (sì vs no), linfadenectomia (sì vs no), procedura chirurgica (LRP vs RARP), Gleason score patologico (≤ 6 vs ≥ 8 e 7 vs ≥ 8), stage patologico (pT2 vs pT3), estensione extracapsulare (sì vs no), Gleason score preoperatorio, se l'intervento è stato eseguito prima o dopo il 2010, e il 1° operatore. Non sono state inserite nell'analisi la variabile BMI e il volume prostatico per la mancanza di un numero non trascurabile di dati, come già evidenziato nella Tabella I.

All'analisi multivariata lo stage patologico, l'estensione extracapsulare della malattia e il pGS ≤ 6 vs ≥ 8 erano i fattori predittivi indipendenti più importanti per i PSMs dopo LRP e RARP. Lo stage patologico pT3 era associato con un rischio di avere PSM 2,85 volte maggiore di quello per lo stage pT2

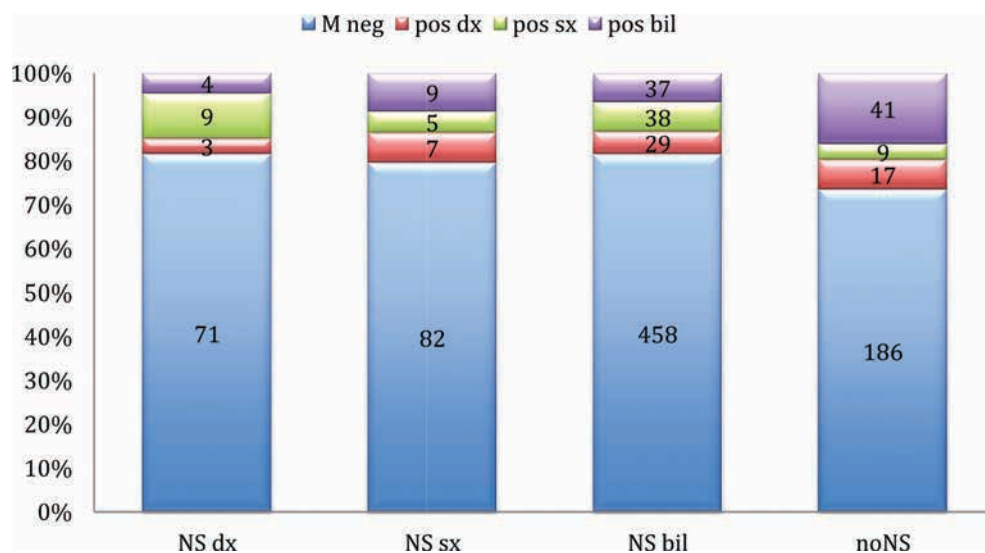


Fig. 1 - Rapporto fra nerve sparing e status dei margini chirurgici nella RARP.

(95%CI 2,17-3,73). L'estensione extracapsulare della malattia era associata con un rischio per PSM di 2,14 volte (OR 2,14; 95%CI 1,66-2,76). Il pGS maggiore o uguale a 8 aveva un rischio di 1,94 (OR 1,94; 95%CI 1,24-3,06) rispetto a pGS minore o uguale a 6; invece non c'era una differenza di rischio significativo ($p = 0,15$) con il pGS 7 (OR 1,32; 95%CI 0,9-1,95). All'analisi univariata o multivariata non c'era associazione con i PSMs per l'età del paziente, PSA preoperatorio, GS bioptico, lo status del nerve sparing, lo status della linfoadenectomia, la modalità chirurgica e il 1° operatore (Tab. V).

Quindi le caratteristiche patologiche intrinseche alla malattia sono i fattori più importanti nel determinare i margini chirurgici positivi. Invece la procedura di nerve sparing, come altre variabili, non era fattore predittivo indipendente. Come si può vedere dalla Figura 1 nei pazienti operati con la procedura RARP, il lato della nerve sparing non è associato con la sede del margine positivo. Anche nei pazienti LRP non si evidenziava un'associazione (dato non riportato).

L'analisi multivariata è stata eseguita anche dividendo i chirurghi in base all'esperienza accumulata: da 10 a 99 pazienti, da 100 a 199 pazienti e chirurghi con più di 200 pazienti (1 operatore LRP e 1 operatore RARP), e valutando tutte le variabili solo per i pazienti che facevano parte di quel determinato sottogruppo.

L'analisi multivariata per 22 chirurghi con esperienza di 10-99 pazienti operati prima del "paziente in questione" ha evidenziato che i fattori predittivi indipendenti per i PSM erano sempre le caratteristiche patologiche della malattia con incidenza di margini più alti nei pazienti pT3, patologia extracapsulare, Gleason score alto. In questa sub-analisi esisteva una differenza significativa di rischio per margini positivi anche fra pGS ≥ 8 e pGS 7, diversamente dall'analisi (Tab. V) precedente su tutti i pazienti (OR 1,46; 95%CI 1,001-2,13; $p = 0,0491$). La procedura chirurgica e l'esperienza del chirurgo non erano fattori predittivi indipendenti anche in questa analisi.

Interessanti risultati sono stati ottenuti con l'analisi multivariata nel gruppo dei chirurghi con esperienza 100-199 interventi dove erano presenti 8 chirurghi (2 LRP e 6 RARP).

Lo stage patologico alto continuava a essere un fattore di rischio per i PSMs; invece la differenza fra pGS ≤ 6 , pGS 7 e pGS ≥ 8 non era più significativa. L'approccio chirurgico ha continuato a non essere fattore indipendente, al contrario in questo sottogruppo l'esperienza del chirurgo era un fattore significativo, anche se con un rischio molto basso (esperienza chirurgo LRP vs RARP OR 1,01; 95%CI 1,003-1,017; $p = 0,0029$).

Nell'analisi dei chirurghi con esperienza accumulata maggiore di 200 pazienti (solo 2 chirurghi, 1 LRP e 1 RARP) l'unico fattore indipendente predittivo era lo stadio patologico della malattia (pT3 vs pT2; OR 2,523; 95%CI 2,1-3,02; $p < 0,0001$).

Né il GS patologico (GS ≥ 8 , 7 e ≤ 6) né l'esperienza del chirurgo, che in questo caso coincideva con la modalità chirurgica, erano fattori indipendenti predittivi positivi.

Dai dati disponibili si è evidenziato che 103 pazienti LRP sono stati operati da 7 chirurghi ciascuno con una esperienza di meno di 50 operazioni; e il resto dei pazienti (533) sono stati operati da un chirurgo con un'esperienza accumulata fino all'intervento in questione di più di 50 interventi (4 chirurghi). Nel gruppo RARP, 14 chirurghi con un'esperienza di meno di 50 interventi hanno operato 187 pazienti; il resto dei pazienti (1169) sono stati operati da 10 operatori con esperienza > 50 interventi (Tab. VI).

Quattro chirurghi LRP e 9 RARP hanno operato meno di 10 pazienti ciascuno.

Questi chirurghi sono stati esclusi dal pool dei chirurghi che davano un contributo a un'eventuale curva di apprendimento perché la loro esperienza era troppo breve, e probabilmente erano aiutati durante l'intervento da un tutor più preparato. Nell'analisi multivariata con il controllo per le caratteristiche della malattia l'esperienza del chirurgo non era significativamente associata con lo status dei margini: sia per i chirurghi LRP (OR 1,0016; 95%CI 0,998-1,0048; $p = 0,327$) che per i chirurghi RARP (OR 0,9997; 95%CI 0,999-1,000; $p = 0,354$). Sono stati tentati diversi modelli statistici anche più flessibili ma non si è riuscito a costruire una *learning curve* per la LRP o RARP perché la variabile margine positivo variava in modo molto imprevedibile anche dopo una certa esperienza chirurgica accumulata; è stato impossibile trovare

TABELLA VI - Distribuzione dei chirurghi per numero di prostatectomie eseguite

	No. Chirurghi (%)
No. LRP	
Meno di 10	4 (36)
Meno di 50	3 (28)
50-99	2 (18)
100-199	1 (9)
Più di 200	1 (9)
Totale	11 (100)
No. RARP	
Meno di 10	9 (40)
Meno di 50	5 (20)
50-99	4 (16)
100-199	5 (20)
Più di 200	1 (4)
Totale	24 (100)

TABELLA VII - Relazione tra lo stage patologico e l'esperienza del chirurgo per i margini positivi

	Stage pT	Esperienza chirurgo prima dell'"incident case"	No. Pz	No. PSMs (%)
LRP	pT2	≤10	16	2 (13)
		11-49	70	12 (17)
		50-99	97	4 (0,05)
		100-149	105	4 (0,03)
		150-199	0	0 (0)
		≥200	247	40 (16)
		Totale	535	62 (11,5)
RARP	pT2	≤10	37	7 (19)
		11-49	111	19 (17)
		50-99	237	33 (14)
		100-149	356	64 (18)
		150-199	123	13 (11)
		≥200	177	30 (17)
		Totale	1041	166 (16)
LRP	pT3	≤10	2	2 (100)
		10-49	11	6 (55)
		50-99	15	8 (53)
		100-149	4	4 (100)
		150-199	0	0 (0)
		≥200	65	24 (38)
		Totale	97	45 (46)
RARP	pT3	≤10	5	2 (40)
		11-49	33	17 (52)
		50-99	64	28 (45)
		100-149	105	51 (49)
		150-199	43	23 (53)
		≥200	64	25 (39)
		Totale	314	146 (47)

una funzione o un modello che descrivesse e prevedesse con significatività statistica l'andamento della variabile margine (variabile con distribuzione binomiale).

Per illustrare l'andamento dei tassi di margine positivo i pazienti sono stati stratificati per stage patologico (pT2 e pT3) ed esperienza del chirurgo (Tab. VII).

Con i dati a disposizione si è cercato di evidenziare una *learning curve*, cioè trovare un trend dell'andamento dell'incidenza dei PSMs nel tempo con l'accumulo dell'esperienza del chirurgo per ogni modalità chirurgica. L'andamento è stato testato con il modello di regressione logistica e con altri modelli anche più flessibili, ma non è stato individuato un trend dei tassi di PSMs con l'accumulo dell'esperienza (né trend in aumento, né un trend in riduzione dei PSMs).

Per dimostrare l'andamento molto imprevedibile dell'incidenza dei margini chirurgici positivi nel tempo si illustra qui di seguito uno dei tanti tentativi eseguiti per trovare un trend dei PSMs nel tempo.

Abbiamo preso in considerazione i pazienti operati da un chirurgo con un'esperienza accumulata maggiore di 99 interventi (8 operatori: 2 LRP e 6 RARP); il numero dei pazienti in analisi era 1240 (416 pazienti operati con modalità LRP e 824 con RARP).

Per ciascun operatore l'incidenza dei margini positivi è stata analizzata in gruppi di 10 interventi ordinati per tempo di esecuzione. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base alle caratteristiche patologiche. Malattia grave (326 pz): se avevano un pT3-T4 o pGS ≥8, o pN1; malattia non grave (914): tutti gli altri pazienti.

Il grafico nella Figura 2 illustra un esempio per un solo operatore LRP con 306 interventi in totale, ma anche gli altri operatori non si discostavano da questo andamento imprevedibile dei PSMs.

Discussione

In questo studio multicentrico di 1992 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale mini-invasiva non è stata evidenziata una differenza significativa fra le due modalità chirurgiche in studio per quanto riguarda l'incidenza globale dei PSMs; Anche dopo aggiustamento con il modello di regressione logistica multivariata per l'effetto dell'età, del PSA preoperatorio, GS patologico, stage patologico, nerve sparing e per l'esperienza del chirurgo non è stato evidenziato una differenza significativa per i PSMs nei 2 gruppi mini-invasivi (RARP vs LRP OR 1,2; p = 0,59). I tassi medi di PSMs nei pazienti pT2 e pT3 erano rispettivamente 13,6% e 52,9% per la LRP e 18,2% e 46,8% per la RARP. In letteratura vengono riportati indici di PSMs lievemente più bassi rispetto a quelli del nostro studio. In una recente metanalisi di 400 articoli sui margini chirurgici pubblicati dal 2002 al 2010 (per un totale di 286 876 pazienti, così divisi: 167 184 ORP, 57 303 LRP, e 62 389 RALP) (20) si è evidenziato che i tassi globali di PSM erano: 24,2% nella ORP, 20,4% nella LRP, e 16,2% nella RALP; i tassi di PSM nello stadio pT2 erano: 16,6% nella ORP, 13,0% nella LRP, e 10,7% nella RALP. Dopo l'analisi statistica con aggiustamento per le variabili solo il confronto RALP *versus* LRP era significativo per i tassi globali di PSM e per i tassi nel sottogruppo pT2 (PSM globale p = 0,002; PSM negli pT2 p = 0,01). I tassi per i tumori pT3 (42,6% ORP, 39,7% LRP, e 37,2% RALP) non avevano una

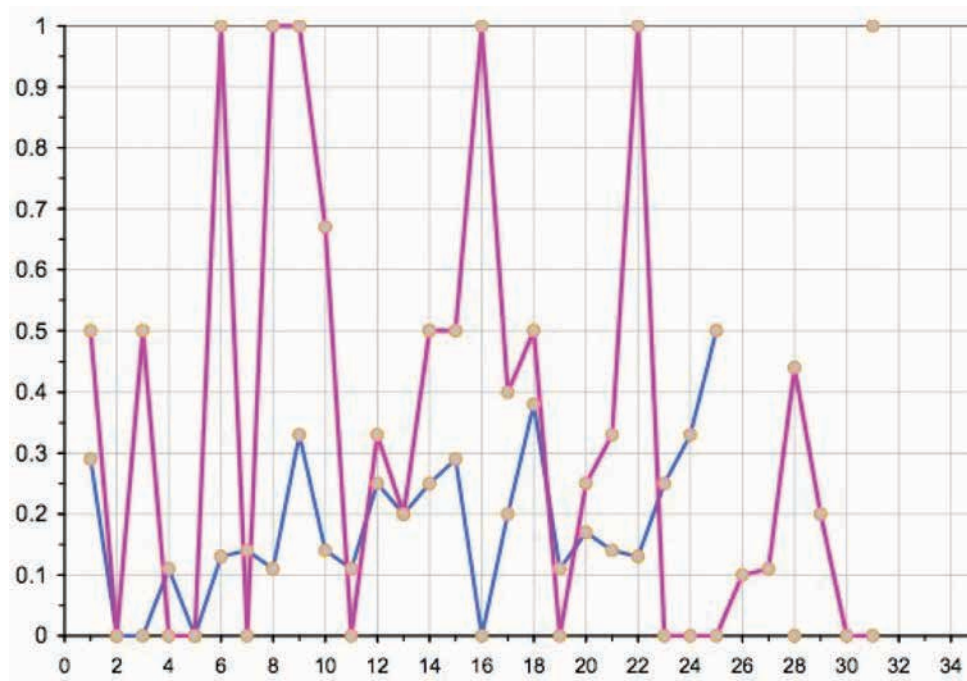


Fig. 2 - Andamento delle proporzioni di "margini positivi" entro gruppi di 10 interventi ordinati per tempo di realizzazione, separatamente tra interventi con almeno un fattore di gravità (linea viola - grave) e interventi senza fattore di gravità (linea azzurra) in un solo chirurgo LRP con 306 pazienti.

Y: Margini positivi
viola: pT3-T4 o GS ≥ 8;
azzurro: pT2 e GS < 8

X: Interventi ordinati per tempo di esecuzione.

differenza significativa dopo analisi con aggiustamento per le variabili. Un'altra review ha evidenziato bassi tassi di PSM nella RARP confrontata con la LRP e la ORP (21).

Questo potrebbe essere spiegato con la presenza di chirurghi all'inizio della loro curva di apprendimento e dalla presenza di una quota di pazienti con pT3 più alta, vista la recente diffusione della sorveglianza attiva e di conseguenza la selezione di pazienti per la chirurgia con caratteristiche patologiche più gravi.

Un'altra recente meta-analisi, valutando 79 articoli e usando la regressione multivariata, ha portato tassi di margini simili per tutte e tre le modalità chirurgiche della RP (per RARP vs openRP, OR 1,21, $p = 19$; per RARP vs LRP, OR 1,12, $p = 0,47$) (7).

Per quanto riguarda la distribuzione dei siti di presenza di margini positivi riportati all'esame istopatologico l'apice era il sito più frequente sia nella LRP (43,6% dei casi) che nella RARP (37,8% dei casi), indipendentemente dallo stadio patologico pT2 o pT3.

La seconda distribuzione più frequente per tutte e due le modalità era quella multifocale, 27,3% nella LRP e 29% nella RARP. Anche uno studio di Coelho et al (21) su 8095 pazienti RARP ha trovato nell'apice la sede più frequente dei PSMs, 36% dei casi, invece la seconda sede più frequente era la sede postero-laterale (29%); la sede multifocale era la terza in ordine di rappresentanza. Anche in una valutazione della sede dei PSM su 1000 pazienti sottoposti a LRP, Guillonnet et al hanno trovato che l'apice e la sede postero-laterale erano le sedi più frequenti (5).

La resezione dell'apice prostatico è fra gli aspetti più delicati per ogni approccio chirurgico della RP perché non esiste un limite ben individuabile e definito fra l'apice prostatico e lo sfintere urinario esterno, quindi per preservare lo sfintere e un'uretra più lunga possibile i chirurghi spesso possono com-

promettere il margine chirurgico dell'apice. La capsula prostatica non è ben identificata ed è molto limitata a livello del suo apice; anche questo può contribuire nella distribuzione apicale del PSM. In questo modo il PSM all'apice potrebbe essere influenzato da altri fattori che non sono quelli di una malattia più aggressiva.

Uno degli obiettivi dello studio era analizzare i fattori clinici e patologici predittivi per i margini chirurgici positivi nella RP laparoscopica pura e robot-assisted.

I dati in letteratura sui fattori predittivi per i PSMs sono largamente controversi e inconclusivi. L'incidenza dei PSMs dopo la RP dipende da vari fattori, tra cui le caratteristiche biologiche del tumore, le caratteristiche dei pazienti (età, BMI, volume della prostata, precedenti chirurgie della prostata per BPH, o precedenti chirurgie addominali), il metodo della valutazione anatomo-patologica, l'esperienza del chirurgo, la tecnica chirurgica e potenzialmente l'approccio chirurgico (23-26). Anche se diversi gruppi hanno analizzato la correlazione di dati clinici e patologici con lo status dei margini dopo ORP, pochi studi con numeri limitati di pazienti hanno analizzato i fattori predittivi per i PSMs dopo RALP e LRP, e non tutte le possibili variabili sono state analizzate. Nello studio di Patel et al (27) i fattori predittivi indipendenti più importanti per i PSMs dopo RARP erano lo stage patologico (pT3 vs pT2 OR 4,588, $p < 0,001$) e il PSA preoperatorio (PSA >10 ng/ml vs PSA <4 ng/ml OR 2,918, $p < 0,001$). Inoltre il volume prostatico più grande è stato associato con un rischio più basso di avere PSM dopo RARP (OR 0,984, $p < 0,001$) e un BMI più alto era associato a un rischio più alto di PSMs (OR 1,032, $p < 0,001$). Questo studio aveva comunque dei limiti: non tutti i possibili fattori potenzialmente correlabili con i PSMs sono stati valutati, non è stata valutata la procedura di nerve sparing, il numero precedente di interventi chirurgici eseguito da ogni chirurgo (*learning curve*), il GS biptico, la procedura di linfadenectomia, lo stage clinico e infine la

modalità dell'approccio chirurgico.

Nella nostra analisi multivariata il PSA preoperatorio non era un fattore predittivo indipendente per i PSMs.

Uno studio di Liss et al su 216 pazienti sottoposti a RARP eseguiti da un solo chirurgo dopo una fellowship ha analizzato i fattori predittivi per PSMs. I fattori predittivi erano il PSA preoperatorio ($p = 0,012$), il PSA density ($p = 0,05$), lo stage patologico, il Gleason score patologico e l'esperienza accumulata del chirurgo; ma anche la procedura nerve sparing aumentava il rischio di PSMs nell'analisi multivariata ($p = 0,03$) (28).

Oltre alle caratteristiche clinico-patologiche della malattia, è stata valutata anche la procedura della linfadenectomia e della nerve sparing. Alla regressione logistica multivariata né la modalità chirurgica, né l'esperienza del chirurgo, la linfadenectomia, la nerve sparing, il PSA preoperatorio o il Gleason preoperatorio erano fattori predittivi indipendenti per i tassi di PSMs. Come negli altri studi i fattori che correlavano con l'aggressività del tumore come lo stage patologico e il GS patologico erano i fattori più importanti e indipendenti per l'incidenza dei PSMs nella RP mini-invasiva.

Nell'analisi multivariata per sottogruppi di pazienti stratificati in base all'esperienza precedente del chirurgo (chirurgo con esperienza precedente di 10-99 interventi, di 100-199 interventi o di ≥ 200 interventi precedenti) lo stage patologico è rimasto l'unico fattore predittivo indipendente nei 3 sottogruppi.

Un dato interessante nel gruppo 100-199 pazienti precedenti (8 chirurghi: 2 LRP e 6 RARP) era che il pGS non era più fattore predittivo indipendente; invece era fattore influenzante, anche se con un impatto molto piccolo, la modalità chirurgica; la procedura LRP aveva un rischio di PSMs lievemente più alto (OR 1,01; 95%CI 1,003-1,017; $p = 0,0029$). L'esperienza non era un fattore significativo.

Nel sottogruppo dei pazienti operati da un chirurgo con un'esperienza precedente ≥ 200 interventi (2 chirurghi: 1 LRP e 1 RARP) solo lo stage patologico era una variabile significativa (pT3 vs pT2 OR 2,523; $p > 0,0001$).

Questi risultati ci dimostrano la complessità dei fattori che influenzano i PSMs, e la complessa dinamicità che esiste intorno al PSM.

In questo studio di 1815 pazienti/interventi con dati disponibili e con esito PSM 409 volte non è stato possibile trovare un modello statistico che poteva prevedere con significatività statistica la probabilità di PSM, cioè il trend o la *learning curve*. Il loro andamento era molto imprevedibile e non si è trovato un trend con l'aumentare dell'esperienza del chirurgo. Nelle varie analisi multivariate eseguite su 1778 pazienti, l'esperienza del chirurgo non ha mai raggiunto una significatività statistica. Vickers et al nel 2010 hanno pubblicato la *learning curve* per la open RP su 7765 pazienti. Nell'analisi multivariata l'esperienza del chirurgo era significativamente associata con lo status dei PSMs ($p = 0,017$); la probabilità di PSM era 40% per un chirurgo con 10 interventi precedenti, ma che si abbassava al 25% per un chirurgo con 250 interventi precedenti. Invece le *learning curve* personali per ogni chirurgo erano molto differenti e variabili. La *learning curve* per la RP laparoscopica è stata pubblicata da Secin et al (18) nel 2010 su un campione di 8544 pazienti. Se si legge bene la curva anche in questo studio il modello usato per predire la probabilità di PSM è valido solo

per i primi 250 pazienti, poi successivamente l'andamento è molto imprevedibile, con livelli di confidenza molto distanti. Sempre in questo studio all'analisi multivariata, regolata per i fattori clinico-patologici, l'esperienza maggiore del chirurgo era associata a tassi più bassi di PSM, ma questo rapporto non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,14$). La differenza del rischio assoluto per 10 vs 250 precedenti interventi era di 4,5% (95%CI 1,5-8,5) e per 250 vs 750 precedenti interventi di 0,9% (95%CI 0,2-4,6).

Nel secondo confronto (250 vs 750) il p value non è stato riportato nell'articolo; come si può vedere il valore 1 è compreso fra i limiti degli intervalli di confidenza (CI) (95%CI 0,2-4,6), e quindi non c'è significatività statistica. Anche in questi lavori con una coorte di pazienti molto più ampia della nostra la predittività della probabilità dei tassi medi di PSMs nel tempo e con l'accumulo dell'esperienza è molto difficile. Questo perché il carcinoma prostatico e l'intervento di prostatectomia radicale sono una sfida anche per il chirurgo più esperto.

I limiti di questo studio multicentrico di analisi dell'incidenza dei PSMs e dei fattori predittivi indipendenti per i PSMs sono la sua natura non prospettica, i dati mancanti in alcune variabili, la mancanza di un'analisi istopatologica centralizzata, la mancanza di informazioni su altri potenziali fattori confondenti come le comorbidità dei pazienti. Non è stato possibile analizzare alla regressione logistica il BMI e il volume prostatico.

Conclusioni

In questo studio di 11 Centri Urologici Italiani l'incidenza dei margini chirurgici positivi dopo prostatectomia radicale robot-assisted e laparoscopica pura sono comparabili con dati in letteratura. Fra le due modalità chirurgiche non esiste una differenza significativa sui tassi di PSMs, con tendenza lievemente maggiore per la RARP di avere PSMs. Nei chirurghi RARP c'era la tendenza a operare pazienti con stage patologico e Gleason score patologico più alto. All'analisi multivariata i fattori predittivi più importanti per l'incidenza dei PSMs nella prostatectomia radicale mini-invasiva erano lo stage patologico e il Gleason score patologico; la probabilità di avere un PSM era maggiore nei pazienti pT3-T4 e Gleason score ≥ 8 . L'esperienza del chirurgo, la modalità chirurgica, la procedura nerve sparing, la linfadenectomia, l'età e il PSA preoperatorio non erano fattori predittivi indipendenti per l'incidenza di PSMs.

Non è stato possibile costruire le *learning curve* per i PSM dopo LRP e RARP, perché dopo multipli tentativi non è stato possibile trovare un modello statistico che poteva prevedere la probabilità dei tassi medi di PSMs nel tempo con l'accumulo dell'esperienza chirurgica dell'operatore.

Probabilmente altri fattori ancora influenzano i PSM, fra cui l'esame istopatologico non centralizzato, i dati raccolti da più di un data-manager, il tumore prostatico con la sua complessità di comportamento.

I fattori di rischio non modificabili per PSM sono in gran parte dovuti alla biologia intrinseca della malattia. I tumori aggressivi con caratteristiche sfavorevoli come l'alto Gleason score 8-10, estensione extraprostatica, o l'invasione delle vescicole seminali avranno una maggiore probabilità di PSM nella prostata rimossa. Una adeguata stratificazione del rischio con l'incorporazione dei nomogrammi nella pratica clinica, una

valutazione della funzione erettile preoperatoria, la risonanza magnetica prostatica multiparametrica preoperatoria, e i dati intraoperatori dovrebbero essere utilizzati nel processo decisionale per quanto riguarda un'ampia escissione locale.

Disclosures

Informed consent: This study was performed in accordance with the Helsinki Declaration.

Financial support: The authors did not receive any financial support for the preparation of the article and/or performing the study.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Meeting presentation: This study was presented at SIU 87th Congress, 27-30 September 2014, Florence, Italy.

Bibliografia

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-137.
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia – Rapporto 2013. La sopravvivenza oncologica in Italia. *Epidemiol Prev.* 2013; <http://www.epiprev.it/pubblicazione/epidemiol-prev-2013>.
- Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology.* 1997;50(6):854-857.
- Guillemot B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases at Montsouris Institute. *J Urol.* 2003;169(4):1261-1266.
- Rassweiler J, Schulze M, Teber D, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: oncological results in the first 500 patients. *J Urol.* 2005;173(3):761-764.
- Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382-404.
- Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62:418.
- Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):405-417.
- Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1998;160(2):299-315.
- Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1043-1052.
- Collette L, van Poppel H, Bolla M, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiotherapy and Genito-urinary Groups. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer.* 2005;41(17):2662-2672.
- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380(9858):2018-2027.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181(3):956-962.
- Ruiz L, Salomon L, Hoznek A, et al. Comparison of early oncologic results of laparoscopic radical prostatectomy by extraperitoneal vs transperitoneal approach. *Eur Urol.* 2004;46(1):50-54, discussion 54-56.
- Vesey SG, McCabe JE, Hounsborne L, Fowler S. UK radical prostatectomy outcomes and surgeon case volume: based on an analysis of the British Association of Urological Surgeons Complex Operations Database. *BJU Int.* 2012;109(3):346-354.
- Vickers A, Bianco F, Cronin A, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol.* 2010;183(4):1360-1365.
- Secin FP, Savage C, Abbou C, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol.* 2010;184(6):2291-2296.
- Sooriakumaran P, John M, Wiklund P, Lee D, Nilsson A, Tewari AK. Learning curve for robotic assisted laparoscopic prostatectomy: a multi-institutional study of 3794 patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2011;63(3):191-198.
- Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(1):1-15.
- Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol.* 2010;24(12):2003-2015.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/
- Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2000;18(15):2862-2868.
- Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1328-1332.
- Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Schlesselman JJ, Soloway MS. Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1853-1858.
- Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol.* 1993;150(6):1845-1850.
- Patel VR, Coelho RF, Rocco B, et al. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J Urol.* 2011;186(2):511-516.
- Liss M, Osann K, Ornstein D. Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors. *BJU Int.* 2008;102(5):603-608.