

Funktion af neoblære hos kvinder efter cystektomi

1. reservelæge Lene Hyltdgaard Bigum,
1. reservelæge Jørgen Bjerggaard Jensen,
overlæge Klaus Møller-Ernst Jensen & overlæge Peter Thind

Rigshospitalet, Urologisk Klinik D, og
Århus Universitetshospital, Skejby, Urinvejskirurgisk Afdeling K

Resume

Introduktion: Siden 1999 har Rigshospitalet (RH) og Århus Universitetshospital, Skejby (SKS) tilbudt kvinder en neoblære som urinafledning efter cystektomi. Formålet med denne undersøgelse var at undersøge neoblærefunktionen med hensyn til kontinens og vandladningsfunktion hos de opererede kvinder. Cancerstadium, cancerrecidiv, komplikationer og dødelighed beskrives tillige.

Materiale og metoder: Data er registreret retrospektivt fra patientjournaler. Alle kvinder, der fik anlagt en neoblære i perioden 1999-2006, blev inkluderet – i alt 20 patienter. Kontinens og vandladningsfunktion vurderes ud fra eksisterende undersøgelser foretaget i kontrolforløbet.

Resultater: Opfølgingsperioden var i gennemsnit 3,1 år (spændvidde: 0,4-7,4). Gennemsnitsalderen var 57,1 år (spændvidde: 40,1-70,6). Femten patienter (75%) var kontinente i dagtiden, heraf tre (15%) inkontinente om natten. Fem patienter (25%) var delvis inkontinente både dag og nat, hvilket kunne relateres til recidiv hos to patienter. Otte patienter (40%) supplerede spontan vandladning med ren intermitterende kateterisering (RIK). Ti patienter (50%) fik tidlige komplikationer, og seks patienter (30%) fik sene komplikationer. Den hyppigste komplikation var pyelonefritis. Femten patienter (75%) var i live efter endt opfølgning, heraf 12 patienter (60%) uden tegn på recidiv.

Konklusion: Neoblære efter cystektomi hos kvinder ser ud til at fungere tilfredsstillende med en høj grad af kontinens og en rimelig blæretømning. Det bedste funktionelle resultat sås hos de patienter, som ikke fik cancerrecidiv.

Et stigende antal kvinder i Danmark bliver kandidater til cystektomi, fordi cystektomi i højere grad foretrækkes som behandling af blærecancer, hvor lymfeknudemetastaser ikke er påvist [1]. Cystektomi medfører behov for urinafledning enten i form af våd stomi, tør stomi eller neoblære. Princippet ved en ortotopisk neoblære er at erstatte blæren med et reservoir dannet af et tyndtarmssegment, som placeres på blærens tidligere lokalisation (**Figur 1**). Ureteres bliver sutureret proksimalt på reservoiret og urethra distalt, så vandladning efterfølgende kan ske per urethram. Der findes flere typer ortotopiske neoblærer tildannet af tyndtarm, men forskellene ligger primært i, hvorledes den detubulerede tarm foldes til et reservoir, og hvorledes ureteranastomosen udføres. Neoblære kan tilbydes, såfremt der ikke er tumorindvækst i blærehalsen eller urethra, præoperativ stressinkontinens eller nedsat nyre-

funktion [2]. I 1999 startede samarbejdet mellem Rigshospitalet (RH) og Århus Universitetshospital, Skejby (SKS) omkring neoblærer hos kvinder, fordi man indtil da kun havde erfaringer med neoblærer hos mandlige cystektomipatienter.

Formålet med denne undersøgelse var at undersøge det funktionelle resultat af neoblærer hos kvindelige cystektomipatienter – specielt med henblik på evaluering af kontinens og vandladningsfunktion. Cancerstadium, cancerrecidiv, dødelighed samt kort- og langtidskomplikationer beskrives i undersøgelsen for at få mere nøjagtig viden om fordele og ulemper ved neoblære som urinafledning hos kvinder i Danmark.

Metode og materiale

I perioden januar 1999 til januar 2006 blev i alt 20 kvindelige patienter cystektomeret med efterfølgende anlæggelse af neoblære – ti patienter på henholdsvis RH og SKS.

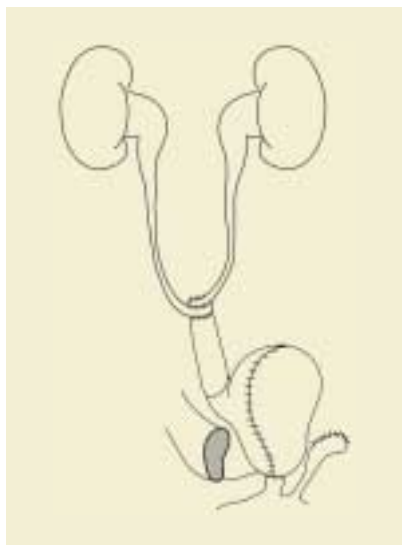
Alle patienter fik foretaget radikal cystektomi, som inkluderede fjernelse af genitalia interna [3]. Dog blev urethra og vaginas forvæg bevaret, uden at operationens radikalitet blev kompromitteret. Der blev anvendt forskellige operative teknikker til anlæggelse af neoblære på de to hospitaler. På SKS blev 50 cm af terminale ileum omdannet til et W-formet reservoir ad modum *Hautmann*, og ureteres blev sutureret »end-to-end« på hver sin side af reservoiret [4]. På RH blev 40 cm af terminale ileum omdannet til et J-formet reservoir, som beskrevet af *Studer* [5], og ureteres blev sutureret »end-to-end« ad modum *Wallace* til enden af det lange ben af J'et. Ved begge reservoirtyper blev den kaudale del af reservoiret sutureret til urethra med absorberbar sutur. Peroperativt blev der anlagt bilaterale ureterstents og blærekateter og foretaget bilateral lymfadenektomi med henblik stadietdeling.

Data er registreret retrospektivt fra patientjournaler. Opfølgingsperioden er defineret fra operationsdagen og frem til mors eller 1. juli 2006. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode for patienterne er 3,1 (spændvidde: 0,4-7,4) år. Gennemsnitsalderen for patienterne var på operationstidspunktet 57,1 år (spændvidde: 40,1-70,6).

Kontinens vurderedes anamnestic ved patientsamtaler i kontrolforløbet, ved blevejningstest og blebrug. Blebrug blev defineret som daglig eller natlig brug af en eller flere bleer. Kontinens blev vurderet et år postoperativt og for de patienter, som var blevet observeret i mindre end et år, blev kontinens vurderet på baggrund af sidste ambulante kontrol. Kontinens blev også vurderet for patienter med cancerrecidiv. Vandladningsfunktionen og reservoirkapacitet blev vurderet ved: væskevandladningsskema (over minimum 24 timer), urinflowmetri, residualurin og eventuelt supplerende urodynamisk undersøgelse samt brug af ren intermitterende kateterisering (RIK).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Skematisk tegning af en neoblære hos en kvindelig patient.



Alle komplikationer blev registreret bortset fra dem, som var relateret til blærecancerrecidiv. Komplikationerne blev opdelt i: tidlige (0-30 dage postoperativt) og sene (>30 dage postoperativt). Patienternes indlæggelsestid registreredes som antal dage indlagt inden for de første 30 dage efter primæroperationen.

Patientgruppens cancerstadium (TNM-stadium) på operationstidspunktet blev registreret [6]. T- og N-stadium blev vurderet ud fra histologisvar og M-stadium ud fra billeddiagnostik. Diagnosetidspunkt for cancerrecidiv og lokaliseringen heraf blev registreret.

Resultater

Kontinens og vandladningsfunktion

Tabel 1 er en oversigt over patienternes continens, antal blebrugere, nykturi og brug af RIK. Ud fra anamnesen var 12 patienter kontinente både dag og nat, og heraf supplerede fem patienter den spontane vandladning med RIK dagligt. Tre patienter var kontinente om dagen og inkontinente om natten, heraf brugte to patienter RIK dagligt. Fem patienter var inkontinente. To ud af de fem inkontinente havde blærecancerrecidiv. En af de fem inkontinente var initialt kontinent, men pga. mammacancer og dårlig almen tilstand blev patienten inkontinent. Hvis man alene ser på de recidivfrie og overlevende patienter, var ni ud af 12 patienter kontinente, og heraf brugte fire patienter RIK dagligt. En af de 12 patienter var kun kontinent om dagen og brugte RIK, og to patienter var inkontinente både dag og nat.

I alt havde ni patienter nykturi en til to gange pr. nat, og en patient havde nykturi tre eller flere gange - dvs. i alt 50% af patienterne havde nykturi. Ingen i gruppen af patienter, som var kontinente om dagen og inkontinente om natten, havde nykturi. Nykturi er en almindelig tilstand hos ældre kvinder, og befolkningsundersøgelser viser, at 75% af kvin-

der mellem 60 og 80 år har nykturi en eller flere gange natligt [7].

Blevejningstest var kun udført af ni patienter. De patienter, som udførte blevejningstesten, kunne opdeles i tre grupper: To patienter havde ingen lækage, fire patienter havde en mindre lækage mellem 12-17 g pr. døgn, og tre patienter havde massiv lækage, primært om natten på mellem 612-1.960 g pr. døgn. Patienten, som havde lækage på 1.960 g, udskilte ødemer om natten, hvilket blev korrigeret med diuretikum. Alle patienter blev udspurgt omkring brug af bleer. Otte patienter angav, at de brugte en eller flere bleer daglig, heraf angav fem patienter, at de brugte ble både dag og nat, tre patienter brugte ble om natten, og en patient brugte kun ble/bind om dagen. Fordelingen af blebrugere i forhold til anamnestisk continens er angivet i Tabel 1.

Blærekapaciteten var ikke undersøgt hos alle patienter, specielt dem med tidligt recidiv var ikke blevet undersøgt. Patienter på RH med et ukompliceret forløb havde ikke rutinemæssigt fået lavet urodynamisk undersøgelse. Alle otte patienter, som brugte RIK, havde enten fået lavet urodynamisk undersøgelse og/eller uroflowmetri og residualurinmåling. Urodynamisk undersøgelse var udført på otte patienter minimum seks måneder postoperativt. Den mediane maksimale reservoirkapacitet var på 402 ml (spændvidde: 300-491), og det mediane fyldnings- og slutdetrusortryk var henholdsvis 10 (2-40) og 15 (10-85) cm H₂O målt ved urodynamisk undersøgelse. Ni patienter fik målt residualurin med en medianværdi på 300 ml (spændvidde: 30-374). Tretten patienter havde lavet væske-vandladningsskema og den mediane maksimale vandladningsmængde var 400 ml (spændvidde: 250-850), hvilket i højere grad afspejlede patienternes fysiologiske vandladning. For syv patienter, hvoraf fem havde recidiv, forelå der ikke kvantitative data om vandladningsstørrelse, reservoirkapacitet eller residualurin.

Komplikationer

Indlæggelsestiden inklusive genindlæggelse inden for de første 30 postoperative dage var i gennemsnit 17,0 dage. Ti ud af 20 patienter havde til sammen 13 tidlige komplikationer i form af pneumoni, pyelonefritis, sepsis, forlænget paralytisk ileus, fascieruptur, sårinfektion med spaltning og urinlækage fra ureteranastomose med anlæggelse af nefrostomi (Tabel 2).

Tabel 1. Kontinens, blebrugere, nykturi og ren intermitterende kateterisering (RIK).

	Anamnestisk kontinens antal (%)	Blebrugere antal		Nykturi antal		Daglig RIK antal
		dag	nat	1-2	>2	
Kontinens, dag og nat	12 (60)	1	0	6	1	5
Kontinens, dag	3 (15)	1	3	0	0	2
Inkontinens.	5 (25)	4	5	3	0	1
Total.	20 (100)	6	8	9	1	8

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2 viser de sene komplikationer, der blev observeret i opfølgingsperioden. I alt var der ti sene komplikationer fordelt på seks patienter. Pyelonefritis var den hyppigste komplikation både i den tidlige og sene fase. Pyelonefritis blev behandlet konservativt med antibiotika, evt. langtidsantibiotikaproylaxse med undtagelse af en patient, som blev nefrektomeret. Årsagen hertil var en udslykt nyre pga. kongenit unilateral ureteropelvin striktur, der var kendt før den primære operation. En patient med reciderede pyelonefritis havde vesicoureteral reflux, som blev behandlet med daglig RIK. Indlæggelse med pyelonefritis medførte bl.a. udredning for residualurin.

Af øvrige komplikationer havde en patient uden recidiv en vesikovaginal fistel, som blev reseceret, og patienten blev efterfølgende kontinent. To patienter fik behandlingskrævende metabolisk acidose og en patient behandlingskrævende B₁₂-vitamin-mangel (høj S-metylmalonat), som begge er kendte komplikationer ved neoblærer med terminale ileum [8]. Ingen af patienterne debuterede i opfølgingsperioden med behandlingskrævende nyreinsufficiens. I alt var der seks patienter (30%), som hverken fik tidlige eller sene komplikationer.

Cancerstadium, mors og recidiv

Tabel 3 viser patienternes TNM-stadium, recidiv og mors i opfølgingsperioden. pT-stadium varierede fra Ta-T3b. Fem patienter døde i opfølgingsperioden, heraf tre patienter af kendt metastatisk blærecancer, og disse patienter havde alle en pT3-tumor på operationstidspunktet. En patient døde af metastatisk mammacancer. En patient, som på operationstidspunktet havde en pT3N1-blæretumor, døde af ukendt årsag få måneder efter operationen. Fire patienter havde mod forventning lymfeknudemetastaser på operationstidspunktet, og alle fik recidiv i opfølgingsperioden. Femten patienter var i live efter endt opfølgingsperiode, og heraf var 12 patienter uden tegn på recidiv. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode for de 12 patienter uden recidiv var 3,3 (spændvidde: 0,4-7,2) år.

Gennemsnitstiden fra operation til recidiv debut var 1,3 (spændvidde: 0,2-3,1) år. Hos syv patienter blev der observeret recidiv, heraf havde en patient, som primært havde Ta-tumor i blæren, et Ta-recidiv i urethra. De øvrige seks patienter med recidiv havde pT3-tumorer (Tabel 3). Recidivernes lokalisation var følgende: Fire i bækkenet, tre viserale (to i lunger og et i lever) og et invasivt i urethra. To patienter med bækkenrecidiv fik omlagt neoblæren til Bricker-afledning – henholdsvis pga. vesikovaginal fistel og med henblik på operativ fjernelse af recidiv.

Diskussion

Statistik

Pga. det begrænsede antal patienter på i alt 20, som indgik i undersøgelsen, var det ikke muligt at bearbejde materialet yderligere rent statistisk. Dette betyder, at resultaterne er for-

Tabel 2. Komplikationer.

	Antal	%
<i>Tidlige komplikationer</i>		
Pneumoni	1	5
Pyelonefritis	5	25
Sepsis	2	10
Fascieruptur	1	5
Sårinfektion med spaltning	1	5
Urinlækage fra ureteranastomose	2	10
Forlænget paralytisk ileus (ingen flatus >7 dage)	1	5
<i>Sene komplikationer</i>		
Pyelonefritis	5	25
Vesikovaginal fistel	1	5
Behandlingskrævende metabolisk acidose	2	10
Behandlingskrævende B ₁₂ -vitaminmangel	1	5
Behandlingskrævende vesicoureteral reflux	1	5

Tabel 3. Relation mellem pTN-stadium, recidiv og mors.

pT-stadium	Antal	pN1-stadium	Recidiv	Mors, alle årsager	Mors, cancer-specifik
pTa	1	0	1 (Ta i urethra)	0	0
pT1	6	0	0	1	0
pT2	5	0	0	0	0
pT3	8	4	6	4	3

bundet med usikkerhed, og konklusionerne skal derfor tages med visse forbehold.

Kontinens og vandladning

Vurderingen af kontinens byggede i høj grad på patientens egen vurdering, fordi blevjningstest i kontrolforløbet ikke blev udført af alle patienter. Sammenligning mellem anamnestisk kontinens og selvoplyst blebrug korrelerede fint bortset fra en patient, som angav sig som kontinent, men brugte bind i løbet af dagen for en sikkerheds skyld.

Problemstillingen med manglende kvantitative data gjaldt også for vandladningsfunktionen, da der var sket en selektion af patienterne i forhold til undersøgelse med væskevandladningsskema, uroflowmetri og urodynamik. Det var netop de otte patienter, som daglig brugte RIK pga. residualurin, der var blevet undersøgt mest grundigt. Resultaterne fra de urodynamiske undersøgelser viste et lavt reservoirfyldningstryk på 10 cm H₂O, hvilket stort set eliminerede risikoen for reflux til ureter. Reservoirkapaciteten viste en passende kapacitet på 402 og 400 ml målt ved henholdsvis urodynamik og væske- og vandladningsskema (VVS). Reservoirkapaciteten målt i denne undersøgelse lå på samme niveau som eksempelvis Nesrallah *et al*s resultater af 29 kvinder med neoblære, hvor reservoirkapaciteten var 450 (spændvidde: 350-700) ml ved urodynamisk undersøgelse [9].

I et af de større internationale patientmaterialer på kvinder, rapporteres der om 26 patienter, som fik lavet radikal cy-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

stekтоми og neoblære [10]. Resultaterne viser at, otte ud af 22 evaluerbare patienter brugte RIK, dvs. 36%, mod 40% for hele vores patientgruppe. Det blev rapporteret, at kontinens kunne vurderes hos 18 ud af de 26 opererede patienter, og 83% var perfekt kontinente (defineret som ingen brug af bind eller bleer), mens 16% var inkontinente. Hvis der bruges samme definition på kontinens som *Hautmann*, viser vores resultater for de recidivfrie patienter, at 75% var kontinente og 25% inkontinente, hvilket må betragtes som næsten lige så gode resultater, når man tager det begrænsede antal af patienter i betragtning.

Komplikationer

Resultaterne viste, at 50% af patienterne fik tidlige og 30% fik sene komplikationer. Disse høje komplikationsfrekvenser inkluderede også konservativt behandlede komplikationer. Ingen af komplikationerne var dødelige. SKS har i en anden undersøgelse opgjort komplikationsfrekvensen for alle neoblærepatienter – både mænd og kvinder – til at være 61,2% inden for tre måneder postoperativt og 47,8% for senere komplikationer [4]. Komplikationsfrekvenserne fra SKS kan sammenlignes med resultaterne for denne undersøgelse, fordi komplikationerne var registreret på samme måde, hvilket betød, at også konservativt behandlede komplikationer var inkluderet. Sammenlignet med internationale komplikationsfrekvenser har en undersøgelse af 482 både mandlige og kvindelige neoblærepatienter vist, at 12,7% af patienterne havde tidlige komplikationer, som medførte forlænget indlæggelsestid, og 23,9% havde behandlingskrævende sene komplikationer [11]. Dog var kun 40 patienter kvinder, og de registrerede komplikationer var kun relateret til urinafledningen, hvilket gør data svært sammenlignelige.

Mors, cancerstadium og recidiv

Resultaterne viste en forventet sammenhæng mellem blærecancerstadium, recidiv og mortalitet. Patientgruppen med pT3 havde størst forekomst af lymfeknudemetastaser på operationstidspunktet, recidiver og død i opfølgingsperioden. Antallet af recidiver var ud over cancerstadium også afhængig af observationstiden. Resultaterne viste, at recidivdebuten var op til tre år efter operationen, hvilket betød, at patienter, som var observeret i mindre end tre år, stadig havde en betydelig risiko for recidiv. Undersøgelsen kunne derfor ikke med sikkerhed bedømme recidivfrekvenserne, da syv patienter var fulgt i mindre end tre år.

Konklusion

Den patientgruppe, som opnåede den bedste vandladningsfunktion og kontinens, var de patienter, som forblev recidivfrie, hvor 75% var kontinente både dag og nat. Der findes hovedsageligt to ulemper ved neoblære som urinafledning: insufficient blæretømning og inkontinens. En del af de kontinente patienter brugte RIK mindst en gang i døgnet for at forebygge urinvejsinfektioner, som i øvrigt var den hyppigste

komplikation. Urininkontinens forekom hos 25% af alle de opererede patienter, hvilket betød, at de brugte bind/ble i dagtiden. Det anbefales, at patienten inddrages i beslutningen om en neoblære, eftersom patienten skal kunne leve med urinafledningens mulige fordele og ulemper.

Korrespondance: *Lene Hylgaard Bigum*, Ole Suhrs gade 6, 4. tv., DK-1354 København K. E-mail: lene_hyl@hotmail.com

Antaget: 29. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Knap M, Lundbeck F, Overgaard J. Prognostic factors, pattern of recurrence and survival in a Danish bladder cancer cohort treated with radical cystectomy. *Acta Oncol.* 2003;42:160-8.
2. Skinner DG, Studer UE, Okada K et al. Which patients are suitable for continent diversion or bladder substitution following cystectomy or other definitive local treatment? *Int J Urol.* 1995;2:105-12.
3. Stein J, Skinner D. *Surgical Atlas Radical Cystectomy.* BJU Int 2004;94:197-221.
4. Jensen JB, Lundbeck F, Jensen KM. Complications and neobladder function of the Hautmann orthotopic ileal neobladder. *BJU Int.* 2006;98:1289-94.
5. Studer UE, Varol C, Danuser H. Surgical atlas orthotopic ileal neobladder. *BJU Int* 2004;93:183-93.
6. Sobin LH, Wittekind C. *Classification of malignant tumours.* 6th edition. New York: Wiley-Liss, 2002.
7. Bing MH, Møller LA, Jennum P et al. Prevalence and bother of nocturia, and causes of sleep interruption in a Danish population of men and women aged 60-80 years. *BJU Int.* 2006;98:599-604.
8. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried H et al. The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol.* 1999;161:422-28.
9. Nesrallah L, Almeida F, Dall'Oglio M et al. Experience with the orthotopic ileal neobladder in women: a mid-term follow-up. *BJU International* 2005;95:1045-7.
10. Hautmann RE, de Petriconi R, Kleinschmidt K et al. Orthotopic ileal neobladder in females: impact of the urethral resection line on functional results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:224-9.
11. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned. *J Urol* 2006;176:161-6.