

# Tidlige komplikationer efter åben radikal prostatektomi

Reservelæge Martin Andreas Røder, forskningssygeplejerske Lisa Gruschy, overlæge Klaus Brasso & professor Peter Iversen

## ORIGINALARTIKEL

Rigshospitalet, Urologisk Afdeling

## RESUME

**INTRODUKTION:** Radikal prostatektomi som kurativ behandling af lokaliseret prostatacancer har været anvendt på Rigshospitalet siden 1995. Antallet af operationer er stigende. I nærværende artikel redegøres for postoperativ morbiditet og mortalitet i en konsekutiv serie på 719 patienter med fokus på udviklingen over tid.

**MATERIALE OG METODER:** Retrospektiv opgørelse af patienter, der blev opereret på Rigshospitalet i perioden august 1995 til august 2007.

**RESULTATER:** Medianalderen ved operation var 63 år med en stigende tendens. Klinisk T-kategori forblev uændret i perioden, mens der var et signifikant fald i præoperativt prostataspecifikt antigen-niveau. Som refleksion af kirurgisk rutiner og optimering af patientforløbene blev der fundet et signifikant fald i operationstid, transfusionsbehov og indlæggelsestid. Samlet blev der registreret en eller flere komplikationer hos 164 patienter (22,8%), blandt disse var otte (1,1%) alvorlige komplikationer. Der blev registreret et postoperativt dødsfald.

**KONKLUSION:** Radikal retropubisk prostatektomi kan udføres med minimal mortalitet og morbiditet på niveau med udenlandske erfaringer. Resultaterne viser, at en vis operativ volumen er nødvendig for at opnå tilstrækkelig rutine.

Radikal kirurgisk behandling i form af radikal retropubisk prostatektomi (RRP) for klinisk lokaliseret prostatacancer (PC) har været anvendt i Danmark siden august 1995. På Rigshospitalet blev der på 12 år – frem til august 2007 – udført 719 operationer. Resultaterne for de første 50 patienter er tidligere publiceret [1]. I nærværende undersøgelse præsenteres patientkarakteristika, operations- og indlæggelsesforløb samt umiddelbare postoperative komplikationer efter indgrebet. Ændringer i patientkarakteristika, operationsforløb og indlæggelsestid i 12-års perioden analyseres.

## MATERIALE OG METODE

Siden 1995 har Urologisk Afdeling på Rigshospitalet anvendt en protokolleret behandlingsalgoritme for patienter med ikkemetastaserende (M0) PC. Alle patienter er klassificeret iht. International Union Against Cancers TNM-klassifikation fra 2002. Patienter med klinisk lokaliseret PC (cT1-2, N X/0, M0) og en forventet restlevetid på 10-15 år er blevet tilbudt kurativ intenderet behandling i form af radikal prostatektomi eller strålebehandling. Radikal prostatektomi er udført som beskrevet af Walsh [2].

Kliniske data er indsamlet ved journalgennemgang samt ved kontakt til patienternes lokalsygehus og/eller egen læge efter indhentning af samtykke fra patienterne.

Operationstid – tid fra hudincision til lukning – er opgjort fra anæsthesiskema i femminuttersintervaller. Transfusionsbehovet er opgjort som antal erytrocytsuspensioner givet under indlæggelse. Antal dage med dræn blev beregnet fra operationsdato til fjernelse. Kriteriet for drænfjernelse var hele perioden < 30 ml/24 timer. Indlæggelsestid er opgjort fra operationsdato til udskrivelsesdato. Ændringer over tid er opgjort pr. 100 patienter.

Komplikationer inden for 30 dage postoperativt er opgjort enkeltvis og kategoriseret efter sværhedsgrad [3]. Kategori 1 omfatter de ikkebehandlingskrævende situationer. Kategori 2 omfatter behandlingskrævende komplikationer, der ikke medførte forlæn-

TABEL 1

Patientkarakteristika. Alder: 63 år<sup>a</sup> (45-75)<sup>b</sup>, prostataspecifikt antigen: 9,5 ng/ml<sup>a</sup> (0,4-218)<sup>b</sup>.

	Antal	%
<i>Klinisk stadie</i>		
T0	1	0
T1a/b	30	4
T1c	319	44
T2	344	48
T3a	25	3
<i>Gleasonscore</i>		
2-5	152	21
6	281	39
7	157	22
8-10	30	4
<i>WHO-klasse</i>		
Højt differentieret	37	5
Moderat differentieret	14	2
Lavt differentieret	6	1
Gleason/WHO uoplyst	42	6
<i>Operationstype</i>		
Ikkenervebesparende	552	77
Unilateralt nervebesparende teknik	146	20
Bilateralt nervebesparende teknik	21	3
Lymfadenektomi	317	52

a) median. b) spændvidde.

get indlæggelse. Kategori 3 omfatter behandlingskrævende komplikationer, der medførte reoperation og/eller forlænget indlæggelse. Kategori 4 omfatter komplikationer, der medførte intensiv behandling, akut reoperation af potentiel livstruende tilstand, blivende sequelae og/eller død.

Undersøgelsen er godkendt af Datatilsynet, sagsnummer (2006-41-6256).

Analyse er udført med programmet *Medcalc v. 9* (Belgien). Resultater er opgivet som median og spændvidde. Der er anvendt nonparametrisk statistik,  $p < 0,05$  er anset for at være signifikant.

## RESULTATER

I 12-års perioden august 1995 til august 2007 blev der udført 719 RRP på Rigshospitalet. Patient- og operative karakteristika ses i **Tabel 1**. Medianalderen på operationstidspunktet var 63 år (45-75 år). Der var en signifikant stigning i medianalder på operationstidspunktet fra 61 år til 64 år ( $p = 0,0001$ ). Medianniveauet for præoperativt prostataspecifikt antigen (PSA) var 9,5 ng/ml (0,4-218 ng/ml). Der var en signifikant tendens til faldende median-PSA i perioden ( $p = 0,038$ ).

Præoperativ T-kategori var T1c hos 319 patienter (44%). En enkelt patient uden klinisk påviselig cancer (T0) fik foretaget RRP på baggrund af PSA-fluktuationer og massiv familiær disposition. Histologi afslørede mindre fokus med Gleason 6-adenokarcinom. Et mindre antal patienter med klinisk mistanke om ekstraprostatisk vækst fik foretaget RRP. Af disse 25 patienter med kliniske T3-tumorer havde to metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, men blev opereret pga. stort behandlingsønske og håb om gunstig effekt af tumorbyrdereduktion. Der var ingen statistisk signifikant ændring i fordelingen af klinisk T-kategori over tid (data ikke vist).

Gleasonscore på biopsierne var tilgængelig for 620 (86%) patienter. Herudover var tumor graderet efter WHO-klassifikationen hos 57 (8%) patienter. Hos 42 (6%) patienter var WHO og/eller Gleasongradering enten uoplyst eller ikke mulig på grund af for lidt materiale til vurdering.

Hovedparten af operationerne (98%) er udført af tre urologiske speciallæger, heraf har en operatør udført 505 (70%) og superviseret yderligere ca. 100 (14%) operationer som assistent. Operationstid forelå hos 698 (97%) af patienterne. Den mediane operationstid var 130 min. (55-300 min.). I alt blev 371 (51%) patienter lymfadenektomeret i samme seance som RRP. Udviklingen i median operationstid pr. 100 patienter ses i **Figur 1A**. Der var et signifikant fald i den mediane operationstid ved de første 400 operationer ( $p < 0,0001$ ). Herefter var der en

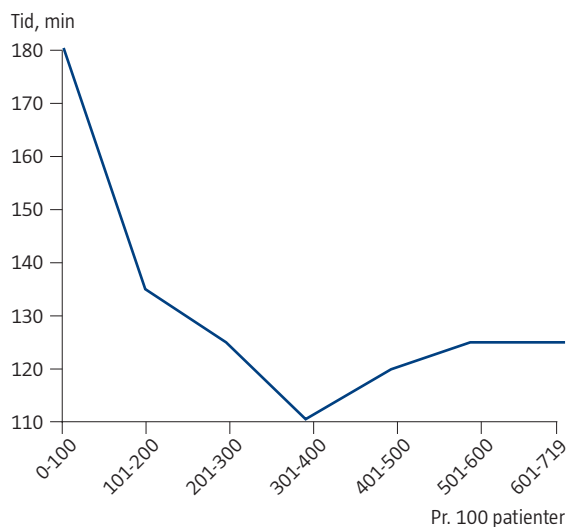
mindre, men signifikant stigning i den mediane operationstid for de følgende patienter.

Oplysninger om blodtransfusion forelå hos 712 (99%) patienter. I alt fik 238 (33%) af patienterne en eller flere transfusioner. Det median transfusionsbehov var 0 portioner (0-20 portioner). Det mediane transfusionsbehov for de første 100 patienter var to portioner, hvorefter det faldt til 0 portioner ( $p < 0,05$ ). Efter de første 100 operationer har ca. 30% af patienterne fået blodtransfusion i forbindelse med eller efter operation, og denne frekvens har siden været konstant.

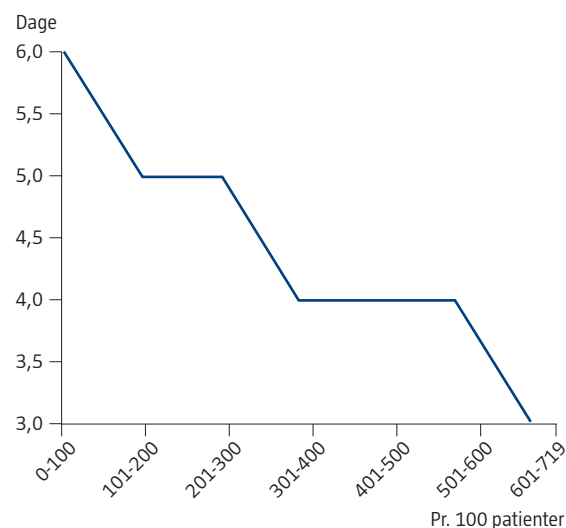
Dræn er anvendt systematisk hos alle patienter. Oplysninger om seponeringstidspunkt forelå hos alle. Den mediane periode med dræn var tre dage (0-34 dage). Der var et signifikant fald i det mediane antal dage med dræn fra fire til to dage hos de første 400 patienter.

FIGUR 1

A. Median operationstid, alle operatører.



B. Indlæggelsestid. Median antal dage indlagt.



Den mediane indlæggelsestid for alle patienter var fem dage (2-36 dage). Der var et signifikant fald i indlæggelsestiden for hele perioden, se **Figur 1B**.

Der blev registreret en eller flere komplikationer hos 164 patienter (22,8%). Samlet oversigt over postoperative komplikationer ses i **Tabel 2**. Der var i alt otte (1,1%) alvorlige kategori 4-komplikationer. Heraf var der et enkelt (0,14%) postoperativt dødsfald. Denne patient blev genindlagt med cerebral tromboembolisk komplikation 15 dage efter operation. Af de 207 registrerede komplikationer var 95

(46%) kategori 3-komplikationer. Mere end halvdelen af de registrerede komplikationer krævede enten kun observation eller intervention uden forlænget indlæggelse. Vi fandt ingen sammenhæng mellem forekomsten af komplikationer og antallet af udførte operationer.

## DISKUSSION

Radikal prostatektomi udføres stadig hyppigere for at reducere risiko for senere sygdomsspecifik morbiditet og mortalitet. Patienter med lokaliseret PC har imidlertid ofte ingen eller diskrete symptomer, og derfor er kravet om kirurgi med et minimum af komplikationer og perioperativ mortalitet særlig relevant.

På Urologisk Klinik, Rigshospitalet, er hyppigheden af RRP tredoblet igennem de seneste fem år. De første 50 konsekutivt opererede patienter på Rigshospitalet blev rapporteret i 2001 [1]. Siden har en stærkt stigende operationsaktivitet medført (og nødvendiggjort) en optimering af patientforløbene.

Vi fandt en signifikant stigende alder på operationstidspunktet i nærværende opgørelse. Dette kan delvist forklares ud fra stigning i middellevetid blandt danske mænd fra 72,7 år til 75,9 år. I overensstemmelse med udenlandske opgørelser, som har vist, at RRP kan udføres med acceptabel komplikationsrisiko hos mænd over 65 år, har også vi fundet, at indgrebet med rimelighed kan tilbydes patienter > 65 år i god almentilstand og med begrænset komorbiditet [4-6]. Tendensen til stigende alder ved operation er forskellig fra erfaringerne i andre lande, hvor mere udbredt screening og dermed tidligere diagnose har vundet indpas [7]. Uden at diskutere screeningsproblematikken kan man således forvente, at alder på operationstidspunktet i fremtiden vil falde.

Trods officiel anbefaling [8] om *ikke* at anvende PSA-screening pågår en stigende diagnostisk aktivitet [9], hvilket forklarer det observerede fald i præoperativt PSA-niveau i nærværende undersøgelse. Faldende præoperativt PSA har dog ikke medført signifikant ændring i klinisk T-kategori over tid i modsætning til erfaringer fra f.eks. USA [10]. Mulige forklaringer kunne være bedre evne blandt dedikerede undersøgere til at detektere palpable tumorer eller fejltolkning af diskrete forandringer efter transrektale biopsier, som i stigende omfang udføres på lokalsygehus før henvisning til operation.

Operationstiden faldt signifikant fra median 180 minutter til median 125 minutter. For den enkelte operatør skete faldet markant i løbet af de første 50 operationer. Den fundne stigning i operationstid efter de første 400 patienter er dels udtryk for introduktion af ny operatør og at flere patienter, der tidligere ikke blev opereret på grund af f.eks. adipositas eller tidli-

TABEL 2

Antal postoperative komplikationer (164 patienter).

	Kategori				Total
	1	2	3	4	
Postoperativ død inden for 30 dage				1	1
<i>Kardiopulmonale hændelser (n = 18)</i>					
Arytmier	4	8	2		14
Akut myokardieinfarkt				1	1
Hjertestop				1	1
Lungeødem			1		1
Pneumothorax			1		1
<i>Infektiose hændelser (n = 59)</i>					
Pneumoni		4	9		13
Urosepsis			17		17
Febrilia		2	9		11
Sårinfektion		2	12		14
Epididymitis			4		4
<i>Kirurgiske hændelser (n = 83)</i>					
Rectumperforation			5		5
Ureterlæsion			1		1
Fascieruptur			6		6
Lymfocele		5	9		14
Anastomoselækage		1	7		8
Sfinkterlæsion				1	1
Cikatriciell defekt	36				36
Reoperation pga. blødning				2	2
Postoperativt hæmatom		7	3		10
<i>Andre hændelser (n = 46)</i>					
Ulcus		4		1	5
Decubitus, hæl		1			1
Akut tubulo-interstitiel nefropati		2	2		4
Drænproblemer		3	4		7
Kateterproblemer		17	2		19
Ødem af penis/scrotum	2				2
Morphinoverdosering				1	1
Organisk psykosyndrom			1		1
Smarter i perineum		5			5
Tandskade		1			1
Komplikationer i alt	42	62	95	8	207

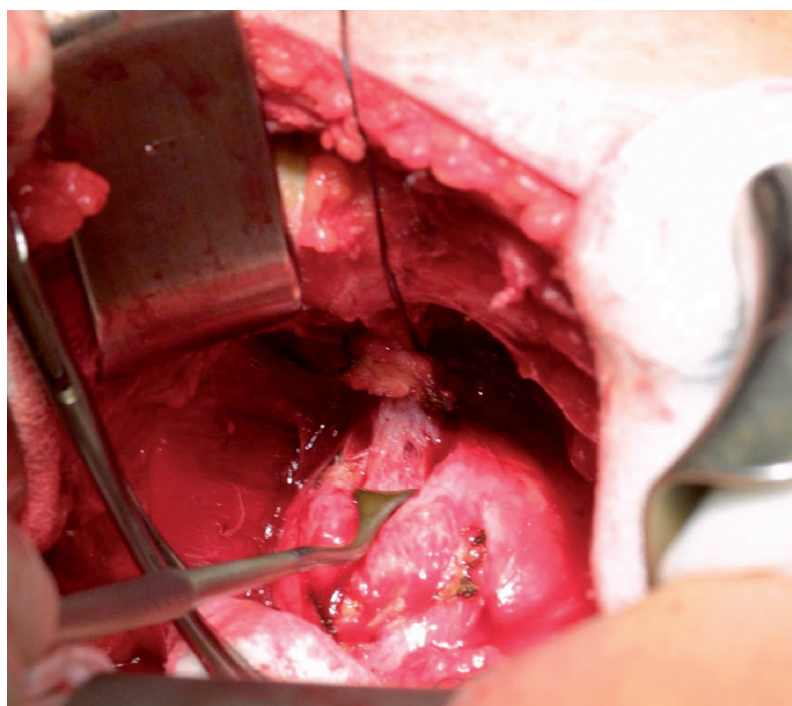
gere bækkenkirurgi, i dag tilbydes RRP. Nedbringelse af operationstiden er ikke et mål per se, men kan tjene til at afspejle øget rutine. I vurdering af operationstider er definition af tidsmåling samt andelen af uni- og bilaterale nervesparende indgreb og samtidig lymfadenektomi selvfølgelig nødvendig. Den mediane operationstid i et henholdsvis europæisk og amerikansk studie var næsten identisk med nærværende undersøgelse [11, 12]. En median operationstid på godt to timer er et væsentligt argument, når åben RRP sammenlignes med enten laparoskopisk eller robotassisteret laparoskopisk prostatektomi, hvor operationstiderne er klart længere [13-15].

Blandt de første 100 patienter fik 55 patienter blodtransfusion. Efterfølgende faldt transfusionsbehovet til 30%. I andre serier opgives transfusionsbehovet at svinge fra få procent til 18% i en tidligere dansk opgørelse [10, 13, 16]. Transfusionsbehovet kan være vanskeligt at sammenligne med internationale erfaringer, idet f.eks. amerikanske undersøgelser kun opgiver antal transfusioner med bankblod, men ikke antal transfusioner af blod, der blev doneret af patienten før RRP [10]. Vi har ikke i vores database kunne skelne mellem transfusioner, der blev givet peroperativt, på opvågningsafsnit og senere under forløbet. Nye og strammere kriterier for transfusion vil kunne nedbringe transfusionsfrekvensen betydeligt.

I 12-års perioden fandt vi et signifikant fald i indlæggelsestid fra median seks dage til tre dage. Indlæggelsestiden for de først opererede patienter er identisk med andre danske resultater [16]. I den internationale litteratur angives den mediane indlæggelsestid efter RRP at variere fra 2-13 dage [7, 10, 17, 18]. Sammenligninger af indlæggelsestider på tværs af serier er vanskelig, idet nationale forskelle i f.eks. forsikringsforhold eller anvendelse af patienthoteller har stor indflydelse på antallet af indlæggelsesdage. Udviklingen i indlæggelsestid i nærværende undersøgelse er en konsekvens af mere erfaring kombineret med en optimering af det samlede postoperative forløb, herunder standardiserede plejeplaner, tidlig mobilisering og effektiv smertebehandling.

I nærværende materiale havde 77% af patienterne ingen postoperative komplikationer, hvilket er sammenligneligt med resultaterne fra *Dillioglugil* [3]. Der er i litteraturen betydelig variation i angivelsen af komplikationshyppighed i forbindelse med RRP, idet den svinger fra få procent i personlige serier til over 2% livstruende eller alvorlige komplikationer ved opgørelse af registerdata [10, 19]. I nærværende materiale fandt vi et postoperativ dødsfald. Postoperativ mortalitet er i flere studier opgjort til < 1% [3, 10, 13].

Alvorlige komplikationer, der krævede akut kirurgisk behandling, blev registreret hos fire patienter,



Dissektion af apex prostatae og proksimale urethra.

heraf blev to patienter reopereret pga. blødning (Tabel 2). En patient fik blivende svær urininkontinens pga. sfinkterlæsion og har sidenhen fået implanteret artificiel sfinkter. En patient blev reopereret pga. blødende ventrikelulcus. Herudover fandt vi tre alvorlige medicinske komplikationer. I alt har vi således 1,1% kategori 4-komplikationer. Forekomsten i nærværende materiale er sammenlignelig med internationale erfaringer [3, 10].

Vi fandt 37 tilfælde af ikkelivstruende kirurgiske komplikationer, der medførte reoperation eller forlænget indlæggelse. Rectumperforation blev noteret hos fem (0,7%) patienter, hvoraf kun en patient fik aflastende kolostomi. I litteraturen angives forekomsten af rectumlæsioner oftest omkring 1% [3, 10, 16]. Anastomselækage blev noteret hos syv patienter, hvoraf en blev reopereret, mens de resterende kunne behandles konservativt. En patient fik læderet ureter i forbindelse med operation og kunne behandles konservativt med JJ-kateter.

Vi registrerede yderligere 58 medicinske kategori 3-komplikationer. Overraskende fandt vi ingen dybe venøse tromboser eller lungeembolier i nærværende materiale, hvor graderede støttestrømper (TED-strømper) og lavmolekylær heparinisering blev anvendt konsekvent. En vis underregistrering kan ikke udelukkes, idet andre opgørelser har rapporteret en forekomst af tromboemboliske komplikationer på omkring 1% [3, 10, 20].

Vi fandt endvidere 104 tilfælde af mindre kom-

plikationer, der ikke krævede behandling eller medførte forlænget indlæggelse.

### KONKLUSION

Radikal prostatektomi har været udført som behandling for klinisk lokaliseret PC på Rigshospitalet i 12 år. Indlæggelsestiden er i perioden reduceret signifikant – formentlig som konsekvens af øget erfaring samt optimering af den postoperative pleje, smertebehandling og tidlig mobilisering. Såvel operations-tiden som transfusionsbehovet er faldet signifikant i den opgjorte periode, omend transfusionsbehovet opfattes som for højt i forhold til international standard. Nærværende undersøgelse viser, at RRP kan udføres med minimal mortalitet og acceptabel morbiditet.

**KORRESPONDANCE:** Martin Andreas Røder, Urologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: andreasroder@gmail.com

**ANTAGET:** 14. september 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

- Brasso K, Ingeholm P, Iversen P. Radikal prostatektomi. De første 50 konsekutive patienter opereret på Rigshospitalet. Ugeskr Læger 2001;163:5669-73.
- Walsh PC. 4. Anatomical Retropubic Prostatectomy. I: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et al, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders, 2002;90:3107-30.
- Dillioglulugil O, Leibman BD, Leibman NS et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1997;157:1760-7.
- Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. J Natl Cancer Inst 2005;97:1525-32.
- Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 2004;172:2227-31.
- Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy – a population-based study. Urology 1999;54:301-7.
- Mohamad BA, Marszalek M, Brossner C et al. Radical prostatectomy in Austria: a nationwide analysis of 16,524 cases. Eur Urol 2007;51:684-8.
- Dansk Urologisk Selskab. Prostatacancerbetænkningen, 2005.
- Brasso K, Ingimarsdottir IJ, Thomassen L et al. Prostatacancer i Danmark 1943-2002. Ugeskr Læger 2007;169:129-32.
- Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. J Urol 2001;166:1729-33.
- Winkler MH, Gillatt DA. Learning curve and stage migration of a radical retropubic prostatectomy series over a 10-y period. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7:258-62.
- Rosser CJ, Kamat AM, Pendleton J et al. Impact of fellowship training on pathologic outcomes and complication rates of radical prostatectomy. Cancer 2006;107:54-9.
- Ahlering TE, Woo D, Eichel L et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology 2004;63:819-22.
- Poulakis V, Dillenburg W, Moeckel M et al. Laparoscopic radical prostatectomy: prospective evaluation of the learning curve. Eur Urol 2005;47:167-75.
- Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 1,300 cases. World J Urol 2007;25:45-51.
- Jonler M, Johansen J, Lund L et al. Radikal prostatektomi for lokaliseret prostatacancer udført i center-satellit-samarbejde – kan man det?. Ugeskr Læger 2007;169:1917-21.
- Gardner TA, Bissonette EA, Petroni GR et al. Surgical and postoperative factors affecting length of hospital stay after radical prostatectomy. Cancer 2000;89:424-30.
- Judge A, Evans S, Gunnell DJ et al. Patient outcomes and length of hospital stay after radical prostatectomy for prostate cancer: analysis of hospital episodes statistics for England. BJU Int 2007;100:1040-9.
- Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002;346:1138-44.
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850-7.

## Assisteret reproduktion ved hiv-infektion

Afdelingslæge Ramune Kazlauskaitė, professor Lars Østergaard, socialrådgiver Tinne Laursen & overlæge Hans Jakob Ingerslev

### ORIGINALARTIKEL

Århus Universitetshospital, Skejby, Gynækologisk-Obstetriske Afdeling Y, Fertilitetsklinikken, og Infektionsmedicinsk Afdeling Q

### RESUME

**INTRODUKTION:** For at reducere risikoen for horisontal virus-smitte tilbydes i Danmark kunstig befrugtning til par, hvor den ene er hiv-smittet.

**MATERIALE OG METODER:** Der blev foretaget en gennemgang på basis af prospektivt indsamlede data af forløbet hos 24 hiv-positive par, som blev henvist med graviditetsønske til Fertilitetsklinikken, Århus Universitetshospital, Skejby, fra september 1999 til og med december 2007.

**RESULTATER:** Der er i alt opnået 17 graviditeter hos otte af de 18 par, som blev tilbudt behandling: seks ved hjemmeinsemination, ti ved homolog intrauterin insemination, og en af graviditeterne indtrådte spontant. Der er ikke påvist hiv-smitteoverførsel til hverken den raske partner eller til barnet.

**KONKLUSION:** Resultaterne af vores studie bekræfter, at insemination i forhold til graviditetschance og risiko for smitteover-

førsel er en rimelig førstvalgsbehandling af hiv-smittede, såfremt parret ikke har nedsat fertilitet, der giver indikation for in vitro-fertilisation.

En forholdsvis lang overlevelse med bevaret livskvalitet for hiv-positive [1] gør det naturligt, at en del kvindelige og mandlige hiv-smittede har forventninger om et normalt familieliv med børn. De fleste smittede er i aldersgruppen 25-39 år og er generelt fertile. Det er vurderet, at ca. 240 par i Danmark kunne have et graviditetsønske [2]. Smitterisikoen fra den hiv-positive partner ved et enkelt ubeskyttet heteroseksuelt samleje er skønnet til at være 0,1-0,2% [3]. Risikostørrelsen er afhængig af det aktuelle virusniveau i blodet, men der kan forekomme virus i sæden hos patienter, som opnår