

Jämförelse mellan öppen och robotassisterad kirurgi vid  
prostatacancer med avseende på vårdskador

Masteruppsats i medicin

David Wallin

Handledare Eva Haglind

SSORG



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Läkarprogrammet i Göteborg

2015

# Innehåll

Abstract in English .....	4
1. Bakgrund .....	6
1.1 Prekliniskt.....	6
1.1.1 Anatomi .....	6
1.1.1.1 Orientering.....	6
1.1.1.2 Urethra.....	6
1.1.1.3 Vaskularisering och lymfa .....	7
1.1.1.4 Kapsel.....	7
1.1.2 Histologi.....	8
1.1.2.1 Vävnad.....	8
1.1.2.2 Lober .....	8
1.1.3 Fysiologi.....	9
1.1.3.1 Vätska.....	9
1.1.3.2 Enzymer.....	9
1.1.3.3 Testosteron .....	9
1.2 Sjukdomar i prostata.....	10
1.2.1 Akut bakteriell prostatit.....	10
1.2.2 Kronisk bakteriell prostatit.....	10
1.2.3 Godartad prostataförstoring – BPH.....	10
1.2.4 Prostatacancer.....	11
1.2.4.1 Epidemiologi och riskfaktorer.....	11
1.2.4.2 Symptom .....	12
1.2.4.3 Diagnostik .....	12
1.2.4.4 Behandling.....	13
1.3 Prostataktomier.....	14
1.3.1 Öppen Radikal Retropubisk Prostataktomi (RRP) .....	14
1.3.1.1 De första studierna.....	14
1.3.1.2 SPCG4.....	15
1.3.2 Laparoskopisk Radikal Prostataktomi (LRP).....	15
1.3.3 Robot-Assisterad Laparoskopisk Prostataktomi (RALP).....	15
1.3.3.1 Robotkirurgi .....	15
1.3.3.2 Fördelar .....	16
1.3.3.3 Evidens .....	16
1.4 Clavien-Dindosystemet .....	17
1.5 LAPPRO-studien.....	18
1.5.1 Beskrivning av studien .....	18
1.5.1.1 Ursprung.....	18
1.5.1.2 Kortidsresultat efter 3 månader .....	19

1.5.1.3 Uppföljning efter 12 månader .....	19
1.5.1.4 Tromboemboliska komplikationer .....	19
1.5.2 Min del .....	20
2. Vetenskaplig frågeställning .....	20
3. Metod .....	20
3.1 Insamling av material .....	20
3.2 Klassificering .....	21
3.3 Sammanställning .....	22
3.3.1 Demografi .....	22
3.3.2 ICD-10 diagnoser .....	22
3.3.3 Clavien-Dindoklassificering .....	23
4. Etiska överväganden .....	23
5. Resultat .....	25
5.1 Demografi .....	25
5.2 ICD-10 diagnoser .....	26
5.3 Clavien-Dindoklassificering .....	28
5.4 Bortfallsanalys .....	29
6. Diskussion .....	31
6.1 Diskussion om resultatet .....	31
6.1.1 Sammanfattning av resultatet .....	31
6.1.2 Icke infektiös sjukdom i lymfkärlen .....	31
6.1.3 Lungemboli .....	31
6.1.4 Buksmärta och sjukdomar i matsmältningsorganen .....	32
6.1.5 Urin/könsorgan och urinretention .....	32
6.2 Metodologiska synpunkter .....	32
6.2.1 Utarbetat CRF .....	32
6.2.2 Kontroll av erfaren kirurg .....	32
6.2.3 Bortfall av vårdtillfällen .....	33
6.2.4 Brister i journaler .....	33
6.3.5 Patienter .....	33
6.3.6 Statistiska analyser .....	33
6.3.7 Ytterligare forskning .....	34
6.3.8 Sammanfattning diskussion .....	34
7. Sammanfattning .....	34
8. Populärvetenskaplig sammanfattning .....	35
9. Finansiärer .....	36
10. Tack .....	36
Referenser .....	37

## Abstract in English

# Comparison between Open and Robot assisted surgery in prostate cancer regarding adverse events

Student: David Wallin

Supervisor: Professor Eva Haglind

**Background:** Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) has become widely used side by side with the golden standard technique Retropubic Radical Prostatectomy (RRP). Still, there are no studies comparing the incidence of adverse events between the two techniques.

**Objective:** To retrospectively study the patients in the LAPPRO-trial regarding adverse events leading to readmission within 3 months after prostatectomy with RALP or RRP, using the Clavien-Dindo system.

**Methods:** Using the National Patient Register, the patient records were collected from the different health care providers. Each readmission was classified according to the Clavien-Dindo system and given one ICD-10 code (which were then sorted into groups). The proportions of readmissions receiving a specific grade were measured as “number of readmissions per 100 treated patients” (ra/100 pat)

**Results:** RALP had a higher proportion of patients in grade 1 (2 ra/100 pat) and grade 2 (4 ra/100 pat) compared to RRP: grade 1 (1 ra/100 pat) and grade 2 (3 ra/100 pat). RRP had a higher proportion of grade 3a readmission (3 ra/100 pat) compared to RALP (1 ra/100 pat). The proportion of grade 3b readmissions was (2 ra/100 pat) for both RALP and RRP. Regarding the types of ICD-10 RALP-patients seemed to have more diseases from the digestive system and more nonspecific abdominal pain. RRP-patients seemed to suffer from

more pulmonary embolism, noninfectious diseases in the lymphatic system, diseases in the genitourinary system and urinary retention.

**Conclusions:** There was no difference between the two surgical techniques regarding the total proportion of readmissions but RALP-patients seemed to require less invasive therapy compared to RRP-patients. RALP-patients seemed to have more adverse events from the abdomen and the RRP patients seemed to have more pulmonary embolism and more adverse events from the genitourinary system and the lymphatic system.

Keywords:

Open radical prostatectomy

Robot-assisted laparoscopic

Clavien-Dindo

Readmissions

# 1. Bakgrund

## 1.1 Prekliniskt

### 1.1.1 Anatomi

#### 1.1.1.1 Orientering

Prostata är en valnötsstor körtel som återfinns i lilla bäckenet hos mannen. Dess övre del är platt och kallas för basis prostatae och vetter mot vesica urinaria. Dess nedre mer spetsiga del, apex prostatae, vetter mot m. transversus perinei profundus och m. sphincter urethrae externus. (1) Apex prostatae fäster i os pubis via lig. puboprostaticum. (2)

Lateralt omges körteln av m. levator ani. (1) Dess posteriora del angränsar mot ampulla recti.

Prostata och rectum

separeras av fascia

rectovesicale

(Denonvilliers fascia).

Dess anteriora del

gränsar mot spatium

retropubicum, som är

utfyllt av fettvävnad. (2)

Anatomiskt indelas

prostata i tre lober:

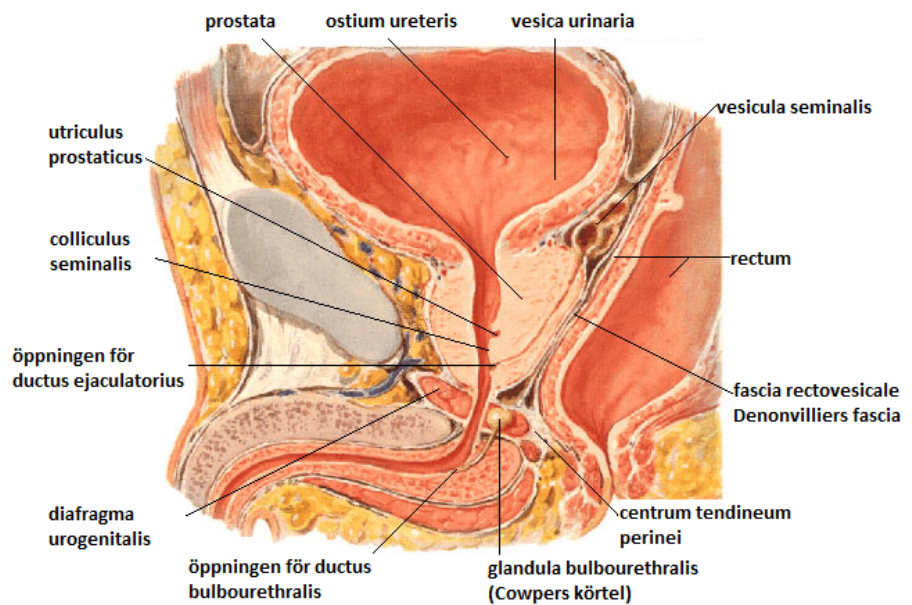
isthmus prostatae (främre fibromuskulär del) samt lobi prostatae dx et sin. Mellan lobi

prostata dx et sin finns en fåra som kan kännas vid rektal palpation.

#### 1.1.1.2 Urethra

I urethras prostatiska del löper ett slemhinneveck i den bakre väggen, crista urethralis, som

sammansmälter med uvula vesicae i urinblåsan. Mitt i prostatiska urethra vidgas urethra i ett



Figur 1 – Bild över prostatakörteln med omgivande organ. Sagittalsnitt med vy från höger.

område som kallas sinus prostaticus. I sinus prostaticus sväller crista urethralis och bildar colliculus seminalis. I colliculus seminalis mynnar tre gånger:

- Utriculus prostaticus, en 10 mm lång blindgång som är en embryologisk rest av Müllerska gången.
- Ductus ejaculatorius (pariga). Ductus deferens och vesicula seminalis rinner samman precis utanför prostata och bildar ductus ejaculatorius, som mynnar i den prostatiska urethra.

I sinus prostaticus mynnar även ductuli prostatici, som för med sig det sekret som bildas i prostata (se fysiologidelen). (1)

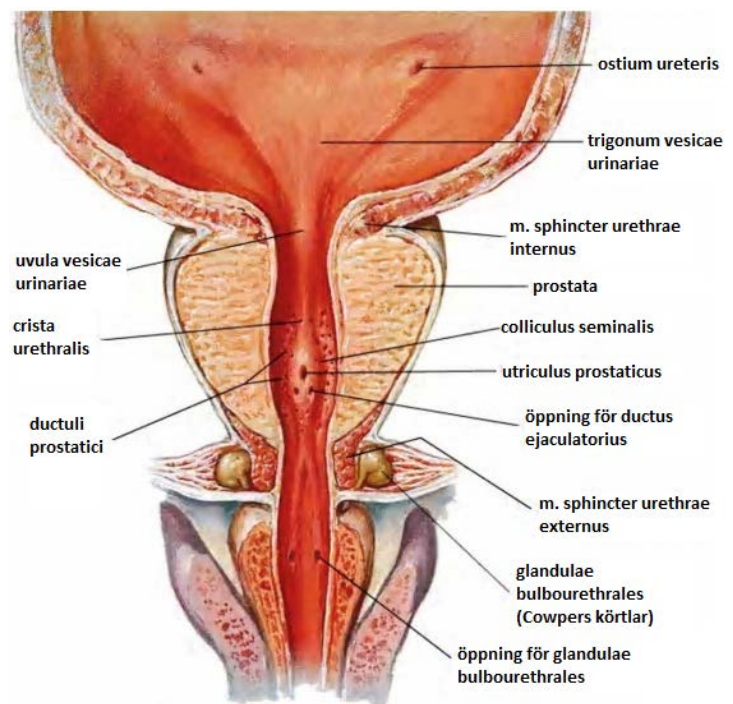
I urethras proximala del återfinns preprostatiska sfinktern (m. sphincter urethrae internus). Det är cirkulärt ordnade glattmuskelfibrer vars huvudsakliga funktion är att förhindra retrograd ejakulation. I prostatiska

urethras distala del och nedanför apex finns den externa urethrasfinktern, som består av tvärstrimmig muskulatur och är viktig för kontinensen. (2)

### 1.1.1.3 Vaskularisering och lymfa

Arteriellt försörjs prostata av a. vesicalis inferior via a. iliaca interna. Venöst bildas först plexus venosus prostaticus som löper mot v. iliaca interna. (1) Lymfavflödet sker först och främst till nodi lymphatici obturatorii och nodi lymphatici iliaci. (2)

### 1.1.1.4 Kapsel



Figur 2 – Bild på urinröret (delat) sett framifrån.

Prostata omges av en mycket tunn bindvävskapsel – äkta prostatakapseln, som i sin tur omges av den falska kapseln, som sitter ihop med bäckenfascian. Mellan dessa kapslar återfinns plexus venosus prostaticus och plexus prostaticus (som innehåller nerver). Plexus prostaticus för med sig nerver som möjliggör urinkontinens och erektion (nn. erigentes). (2)

## 1.1.2 Histologi

### 1.1.2.1 Vävnad

Glandulär del:

Prostatakörteln har en glandulär del, som utgör ca 2/3 av dess totala volym (del a,c,d och e i Figur 3). Denna del består av 30-50 tubuloalveolära körtlar. De bildar ett sekret som utgör en del av mannens ejakulat. Körtelgångarna består till största delen av enskiktat cylinderepitel.

Dessa körtelgångar smälter samman och mynnar i sinus prostaticus genom öppningar i

urethras posteriora

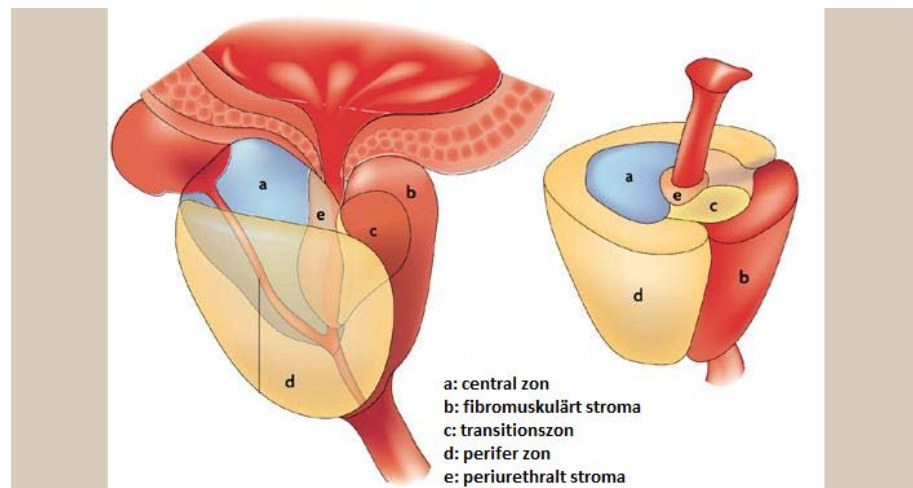
vägg. Dessa

öppningar befinner

sig lateralt om

colliculus seminalis.

(3)



Fibromuskulär del:

Figur 3 – Prostatakörteln indelad i lobar

Prostata har även en främre, fibromuskulär del (del b i figur 3). Denna består av bindväv och glatta muskelfibrer. (3)

### 1.1.2.2 Lobar

a. Centrala zonen (25 %) – kilformad lob som omger ductus ejaculatorius. Den drabbas aldrig av cancer eller inflammation. Vid hyperplasi av denna zon bildas en så kallad Tertiuslob.

b. Fibromuskulärt stroma



c. Transitionszonen (5 %) – belägen lateralt om urethra. Vid BPH kan denna zon, till följd av sitt läge nära urethra, ge upphov till försvårad miktion.

d. Perifera zonen (70 %) – utgör den laterala och posteriora delen av prostata. Här uppkommer de flesta karcinomen.

e. Periurethrala zonen (liten zon) – innehåller körtlar som är belägna i mucosa och submucosa. Dessa tömmer sig direkt i urethra och inte i sinus prostaticus. (3)

### 1.1.3 Fysiologi

#### 1.1.3.1 Vätska

Prostatakörtlarna bildar en svagt alkalisk mjölkig vätska. Denna utsöndras vid ejakulationen genom att den glattmuskelinnehållande kapseln kontraheras samtidigt som vas deferens. Detta sekret utgör ca 20 % av den totala sädesvätskevolymen.

Vätskan som kommer ur sädesledaren är acidotisk, pga dess innehåll av citronsyra och metaboliter från spermaproduktionen. pH i vagina är mellan 3,5 - 4 hos en fertil kvinna. Då spermernas motilitet är som bäst vid pH 6,0 - 6,5 tror man att prostatakörtelns sekret bidrar till att alkalisera ejakulatet och på så vis öka spermernas motilitet. (4)

#### 1.1.3.2 Enzymer

Prostatakörteln bildar tre enzymer:

- PSA (Prostata-specifikt antigen) – ett gelspjälkande protein som underlättar spermernas passage genom cervixkanalen. I vanliga fall finns väldigt lite PSA i blodet men serumnivåerna kan stiga vid många olika tillstånd, t ex inflammation, cancer, BPH och UVI. (2)
- PAP (Prostatic Acid Phosphatase) – reglerar cellväxt och metabolism i prostatakörtelepitelet. (3)
- Fibrinolysin – Bidrar till att göra sädesvätskan mer lättflytande. (3)

#### 1.1.3.3 Testosteron

Epitelet i prostatakörteln är känsligt för testosteron. Testosteronet konverteras i prostata till (DHT) dihydrotestosteron av 5-alfareduktas. DHT binder till en androgenreceptor vilket stimulerar växt av normalt prostataepitelet och bidrar till cellproliferering. Detta kan ge upphov till BPH men kan även få en androgenberoende prostatatumör att växa till. (3)

## **1.2 Sjukdomar i prostata**

### **1.2.1 Akut bakteriell prostatit**

Sedan införandet av prostatabiopsier vid utredning av prostatacancer har ABP blivit vanligare, då biopsieringen ger en ingångsport för tarmbakterier in i prostata. Det är i övrigt en relativt ovanlig sjukdom. Symptomen är dels lokala i form av dysuri, trängningar och smärta i perineum. I allvarigare fall kan man utveckla systempåverkan med illamående, feber, frossa och i värsta fall sepsis som följd.

I status noteras ömhet vid prostatapalpation. Labmässigt tas kreatinin, LPK, CRP och eventuellt PSA. Man bör även odla urin och blod. Behandlingen är antibiotika och vid terapivikt görs DT-buk och urinvägar. (2)

### **1.2.2 Kronisk bakteriell prostatit**

Detta sjukdomstillstånd beror av bakterier som ligger latent i prostatagångarna och som ibland ger symptom. Diagnosen sätts utifrån en anamnes med återkommande urinvägsinfektioner och positiva bakterieodlingar. Vid per rektum palpation kan prostata vara ömmande och något ödematös. Tillståndet är svårbehandlat och kan ge besvär under lång tid. Långvarig antibiotikabehandling har visats kunna eliminera bakterierna men med risk för resistensutveckling. (2)

### **1.2.3 Godartad prostataförstoring – BPH**

Det finns ännu idag ingen allmänt vedertagen definition av begreppet BPH (Benign Prostate Hyperplasi) utan det är en i grunden histologisk term. Man vet dock att prostatavävnaden i

transitionszonen växer till med åren och ger upphov till de symptom som man brukar benämna Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS).

De två stora riskfaktorerna för BPH är ålder och androgener, men man har även visat att det finns en stark ärftlighet.

LUTS kan indelas i två principiellt skilda grupper, nämligen Lagringssymptom och Tömningssymptom. Lagringssymptomen består av trängningar, frekventa miktionser, nattliga miktionser, smärtor vid blåsfyllnad och inkontinens. Tömningssymptomen innebär startsvårigheter, svag stråle/avbrott i miktionsen, smärtor vid miktionser samt känsla av ofullständig tömning.

I diagnostiken använder man IPSS – en internationellt använd skattningsskala, för att få ett så objektivt mått på patientens symptom som möjligt. Man utför även rektalundersökning, både palpation och TRUL. Labmässigt tas urinsticka samt kreatinin och PSA. Patienten får genomgå flödesmätning med tidsmiktionser samt residualurinsmätning.

Behandlingen, som syftar till att minska obstruktionen och förbättra blåstömningen, är antingen farmakologisk eller kirurgisk. Den kirurgiska behandlingen är oftast transurethral.

(2)

## 1.2.4 Prostatacancer

### 1.2.4.1 Epidemiologi och riskfaktorer

Incidensen av prostatacancer har ökat under 1900-talet. Man tror att denna ökning beror på i huvudsak två faktorer: dels den *ökade medellivslängden* hos män, då ålder är en stark riskfaktor för denna sjukdom, men även på den ökade användningen av *PSA* som screeningprov, vilket gör att diagnosen kan ställas tidigare.

De demografiska skillnaderna i incidens är stora, i Kina och Japan är prostatacancer betydligt mer ovanligt än i västländerna, vilket tyder på att kost och miljöfaktorer kan spela roll. Man

ser klara skillnader i epidemiologiska studier mellan olika länder men man vet inte säkert vad denna beror på.

I likhet med BPH så har androgener betydelse för prostatacancer. Män som är kastrerade före puberteten eller saknar 5-alfadehydrogenas utvecklar sällan sjukdomen. Androgen ablation, antingen kemisk eller kirurgisk, är en behandlingsmetod vid metastaserad PC (se behandlingsavsnittet) med målet att sänka testosteronnivåerna.

PC klassas som en delvis ärftlig sjukdom och det finns fall av familjära anhopningar. Patienter i sådana familjer rekommenderas att testa sig med PSA. (2)

#### **1.2.4.2 Symptom**

Små tumörer i prostata ger sällan symptom då de inte är stora nog för att trycka på urinvägarna. Det är först när de blir större som de ger upphov till LUTS på samma sätt som vid BPH. Det är dessutom inte ovanligt att en patient som utreds för vattenkastningsbesvär och visar sig ha prostatacancer, samtidigt har BPH, och det är svårt att säga vad som egentligen ger upphov till symptomen. LUTS är mycket vanligt hos män äldre än 50 år och därför väldigt ospecifikt för prostatacancer. (2)

#### **1.2.4.3 Diagnostik**

Diagnostiken vid misstänkt prostatacancer består av följande delar:

*PSA-prov.*

PSA-provet är nu för tiden den första delen i utredningen av prostatacancer. Ett förhöjt värde kan bero på en mängd olika tillstånd i prostata (t ex BPH och Prostatit) och är inte alls specifikt för just prostatacancer. Dessutom är variationen stor mellan olika individer och det finns män med normala värden som har cancer vid biopsi.

För att få bättre specificitet mäter man både fritt och komplexbundet PSA. Vid BPH frigörs mest fritt PSA och vid prostatacancer frigörs mest komplexbundet. Genom att mäta kvoten däremellan kan man bättre få en uppfattning om höjningen beror på BPH eller cancer.

Dessutom tittar man på hur mycket provet ökar per år och i vilken takt det dubblas, som en indikator på cancers utbredning.

#### *Rektalpalpation*

Vid denna bedömer man om prostata är jämn eller om det finns palpabla knölar. En erfaren undersökare kan känna en tumörs utbredning.

#### *TRUL och Biopsi.*

Med ultraljudet kan man bedöma de olika zonerna samt se hög/lågekogena förändringar som kan vara tecken på malignitet. Man kan i samma seans ta biopsier inför den patologiska undersökningen, vilken är nödvändig för diagnosen prostatacancer.

#### *Patologi.*

Vid den patologiska undersökningen bedömer man preparatet utifrån Gleasons systemet.

Gleasons systemet kategoriserar växtmönstret av prostataepitel ifrån 1-5 (5 mest malignt). Den vanligaste och den allvarligaste graden av prostataepitel summeras och man får en Gleasonsumma, vilken ligger till grund för vidare utredning och behandling.

#### *TNM-stadieindelning.*

För att kunna bedöma eventuell spridning till regionala lymfkörtlar (N-stadium) kan man göra en radiologisk undersökning med DT/MR eller PET-DT, eller en lymfkörtelutrymning av obturatoriuskörtlarna. Det sistnämnda väljs företrädesvis vid högrisktumörer.

För att bedöma eventuell metastasering till andra organ (M-stadium) kan man göra en DT (för att utreda lever/lungmetastaser). För att utreda metastasering till skelettet kan man göra en skelettscint eller MR. (2)

### **1.2.4.4 Behandling**

#### *Vid lokaliserad sjukdom*

Den lokala behandlingen av en prostatacancer görs antingen med kirurgi eller med strålning, av vilken det finns två varianter, extern och interstitiell. Extern strålning var tidigare den mest

använda. Den interstitiella strålningen går ut på att man för in strålkällan in i prostatavävnaden, för att på så vis få högre lokal dos i prostatan och mindre i andra vävnader. Denna metod används bara vid icke spridda tumörer.

Det andra sättet för att behandla prostatacancer är med kirurgi, då man opererar bort prostatakörteln i sin helhet. (se nästa avsnitt). Lokaliserad prostatacancer är botbar, till skillnad från generaliserad prostatacancer. (2)

#### *Vid generaliserad sjukdom*

Denna behandling går ut på att minska testosteronets effekter på prostatavävnaden. Det görs antingen genom kastration (kemisk, med GnRH-analoger eller kirurgisk, med orkidektomi) eller genom att behandla patienten med anti-androgener. Anti-androgenerna verkar genom att blockera testosteronreceptorn i framförallt prostatacellerna.

## **1.3 Prostataktomier**

### **1.3.1 Öppen Radikal Retropubisk Prostataktomi (RRP)**

#### **1.3.1.1 De första studierna**

Öppen prostataktomi för att bota prostatacancer är ett gammalt ingrepp som beskrevs redan 1905 i en fallstudie med 40 män. (5) Då opererade man via perineum (Radikal Perineal Prostataktomi). Radikal Retropubisk Prostataktomi som tillämpas idag beskrevs första gången år 1945. I denna fallstudie beskrivs operationsmetoden och 20 fall presenteras. (6)

Man insåg dock snabbt att prostataktomi var behäftat med komplikationer såsom inkontinens och impotens men ansåg att det var nödvändigt för att bota cancer. På 80-talet intresserade sig Walsh för orsakerna till varför män blir impotenta efter RRP. (7) Han studerade neuroanatomien hos manliga foster för att försöka klarlägga vilka nerver som behövs för potensen, för att i förlängningen kunna vidareutveckla operationsmetoderna så att man minimerade andelen som får bestående komplikationer. Detta var grunden för den så kallade

”nervsparande kirurgin”. Det går ut på att man tar bort prostatan i sin helhet med så liten påverkan på omgivande strukturer som möjligt. I denna studie ingår dessutom ett patientmaterial med opererade patienter, och Walsh pekar ut två viktiga faktorer för bibehållen potens postoperativ, ålder under 60 år samt tumör som inte penetrerar kapseln. (7)

#### **1.3.1.2 SPCG4**

Då det saknades bra studier med långtidsuppföljningar efter RRP inleddes 1989 studien Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG4). I denna inkluderades män med prostatacancer från år 1989 till år 1999 och de slumpades till en av två grupper. I den ena utfördes RRP och i den andra fick patienterna gå på kontroller med jämna mellanrum, där traditionell behandling sattes in på sedvanlig indikation, så kallad ”Watchful waiting”.

De primära utfallsmåtten var: död av vilken orsak som helst, prostatacancerrelaterad död samt metastaser.

Efter 18 år hade 56,1 % dött (av vilken orsak som helst) i RRP-gruppen mot 68,9 % i Watchful waiting-gruppen. Detta ger en absolut skillnad i risk på 12,7 % (95 % CI 5,1 till 20,3). Detta innebär att man måste behandla åtta individer för att förhindra ett dödsfall, efter 18 år. (8)

Den kumulativa incidensen för att återfall i prostatacancersjukdomen (spridd sjukdom) efter 18 år var 17,7 % för den opererade gruppen och 28,7 % för Watchful waiting-gruppen.

#### **1.3.2 Laparoskopisk Radikal Prostatektomi (LRP)**

Under 80 och 90-talet blev den laparoskopiska tekniken allt vanligare vid olika typer av kirurgi. Mellan 1991 och 1995 utförde Schuessler nio prostatektomier med laparoskop. (9)

Han fann dock inga fördelar jämfört med den vanliga öppna tekniken, vilket även senare studier bekräftat, och denna teknik används inte längre vid prostatektomier.

#### **1.3.3 Robot-Assisterad Laparoskopisk Prostatektomi (RALP)**

##### **1.3.3.1 Robotkirurgi**

Under slutet av 90-talet utvecklades robotar för att utföra kirurgi. Ursprungligen var det amerikanska armén som tog fram dessa, med målet att man skulle kunna operera skadade soldater i Afghanistan, samtidigt som kirurgen satt hemma i USA. Detta mål har dock inte realiserats.

### **1.3.3.2 Fördelar**

De första robotassisterade prostatektomierna utfördes i början av 00-talet med goda resultat.

(10) Man rapporterade tidigt att den nya tekniken hade fördelar jämfört med öppen prostatektomi. Operationsförhållandena i lilla bäckenet är trånga, med roboten slipper man att föra ner händerna och man får även bättre belysning och sikt på grund av förstoringen i återgivningen av operationsområdet (gäller även laparaskopi utan robot). Dessutom har man möjlighet till 3D-återgivning (vilket även nya laparoskopitrustningar erbjuder). Två fördelar som är exklusiva för roboten är att instrumenten kan rotera fritt i 360 grader och att maskinen känner av om kirurgen darrar på handen, och tar bort det automatiskt.

### **1.3.3.3 Evidens**

Robottekniken har fått stor spridning världen över och används nu för tiden parallellt med den öppna tekniken. Detta har skett utan att man egentligen haft några bevis för att RALP är bättre än RRP när det gäller överlevnad eller frekvens av komplikationer. Det har publicerats många fallstudier men inga bra prospektiva studier. I Ficarras översiktsartikel från 2012 visar man att det finns en skillnad i urininkontinens (definierat som att man behöver använda läckageskydd) efter 12 mån som talar för RALPs fördel (OR 1,53). (11)

I en översiktsartikel från 2013, där man går igenom en randomiserad studie och 50 observationsstudier, menar man att RALP har färre positiva marginaler än RRP (vad gäller pT2-tumörer) och att potensen är bättre efter 12 månader. Man skriver dock att patientgrupperna i studierna är heterogena och att studiernas metodologiska kvaliteter är låga. Här såg man inga större skillnader vad gäller urininkontinens vid 12 månader. (12)



När det gäller det onkologiska resultatet tittade man på förekomst av positiva kirurgiska marginaler (PSM). I en översiktsstudie 2012 kunde man inte se någon skillnad mellan RALP, LRP och RRP med avseende på detta. (11)

## 1.4 Clavien-Dindosystemet

Clavien-Dindosystemet är ett klassifikationssystem för att bedöma komplikationer efter kirurgi. Anledningen till att det togs fram var att författarna ansåg att det saknades ett bra objektivi t mätinstrument, för att på ett enkelt och reproducerbart sätt klassificera komplikationer efter kirurgi, och som inte kunde påverkas av kulturella skillnader. Systemet skulle dessutom inte ge utrymme för tolkningar, med ord som ”mild” ”medelsvår” eller ”svår”.

Den första varianten av systemet presenterades första gången år 1992. Det bygger på att man klassificerar en komplikation baserat på den åtgärd som komplikationen krävde. En fördel med detta är att utrymmet för tolkning minskar och att denna information ofta finns väl dokumenterad i journaler. Därefter har systemet vidareutvecklats. Nyare artiklar publicerades både 2004 och 2009. (13, 14) (15)

Systemet har följande svårighetsgrader och baserar sig enbart på terapi, inte utredning: (egen översättning från engelska)

1. Någon avvikelse från det normala postoperativa förloppet utan behov av farmakologisk behandling eller kirurgisk, radiologisk eller endoskopisk intervention. Tillåtna behandlingsregimer: antiemetika, antipyretika, analgetika, diuretika och elektrolyter och fysioterapi. Denna grad innefattar dessutom sårinfektioner som öppnas och behandlas i sjukhussängen.
2. Farmakologisk behandling (utöver de som nämnts i grad 1). Innefattar även blodtransfusion och Total Parenteral Nutrition.

3. Kirurgisk, Endoskopisk eller Radiologisk intervention.
  - a. Ej utfört i generell anestesi
  - b. Utfört i generell anestesi
4. Livshotande komplikation (Inklusive CNS-komplikationer) som kräver intensivvård.
  - a. Enstaka organdysfunktion
  - b. Multipel organsvikt
5. Död (15)

## **1.5 LAPPRO-studien**

### 1.5.1 Beskrivning av studien

#### **1.5.1.1 Ursprung**

LAPPRO står för LAParoskopisk Prostatectomi Robot Open. Det är en prospektiv multicenterstudie som inkluderar patienter som ska opereras för prostatacancer. Inkluderingen påbörjades 2008 och avslutades 2011. Den startades då det saknades bra prospektiva jämförelser, mellan patienter opererade med RALP eller RRP, med avseende på vårdskador peri och postoperativt och även långtidsresultat. De studier som fanns innan var framförallt fallstudier.

Studien är baserad på patienter som opererats i Sverige. Val av operationsmetod har berott på vilket landsting patienten har tillhört, då det skiljer sig åt mellan sjukhus ifall de opereras med RALP eller RRP. Patienterna har således inte randomiserats, någonting man har behövt ta hänsyn till i de statistiska analyserna.

Inkluderingskriterierna för studien var: ålder under 75 år, informerat samtycke, förmåga att läsa och tala svenska, stadie T1-T3 utan metastaser och PSA<20.

Utvärderingen har bestått dels av frågeformulär till patienterna och CRF:s (Case Record Forms) ifyllda av vårdpersonalen. (16)

### **1.5.1.2 Kortidsresultat efter 3 månader**

Kortidsresultaten efter operation (3 månader) publicerades 2014 av Wallerstedt. Den visade att patienter opererade med RALP blödde mindre, hade kortare vårdtid postoperativt, krävde färre reoperationer och sökte mindre vård i efterförloppet. Operationstiden var dock längre för RALP. Det var ingen skillnad i återinläggningsfrekvensen mellan de båda grupperna. (17)

### **1.5.1.3 Uppföljning efter 12 månader**

Uppföljningen 12 månader efter operationen publicerades 2015 av Haglind et al (18). Med avseende på inkontinens visade den studien ingen skillnad mellan RRP och RALP. Cirka 21 % var inkontinenta i båda grupperna, enligt definitionen ”byte av inkontinensskydd minst en gång per dygn”.

När det gäller impotens fann man en signifikant skillnad. Av de som opererades med RRP blev 75 % impotenta, till skillnad från de som opererats med RALP där 70 % blev impotenta. Patienterna blev tillfrågade hur ofta deras penis varit hård nog för penetration de senaste 3 månaderna. De definierades som impotenta om de svarat ”få gånger (mycket mindre än hälften)” eller ”nästan aldrig eller aldrig”. (18)

### **1.5.1.4 Tromboemboliska komplikationer**

Ibland utför man en utrymning av obturatoriuskörtlarna i samband med prostatektomin. Syftet med det är antingen terapeutiskt: att motverka metastasering via lymfvägarna, eller diagnostiskt: för att kunna göra en patologisk bedömning av om cancer spridit sig. Som det ser ut idag finns det inga klara riktlinjer för när lymfkörtelutrymning bör göras. Man misstänker dock att ingreppet är behäftat med en ökad risk för postoperativa komplikationer, till exempel en ökad risk för lungemboli (LE) och djup ventrombos (DVT). Därför undersökte Tyritzis et al 2015 incidensen av DVT och LE efter prostatektomi, med och utan lymfkörtelutrymning, efter RALP eller RRP.

Studien tydde på att lymfkörtelutrymning ökar risken för tromboemboliska komplikationer efter både RALP och RRP. När det gäller operation utan lymfkörtelutrymning är risken för tromboemboliska komplikationer större för RRP-opererade än för RALP-opererade. När det gäller operation med lymfkörtelutrymning kan man inte se någon signifikant skillnad mellan operationsmetoderna.

### 1.5.2 Min del

I både CRF (Clinical Record Form, som fylls i av sjukvårdspersonal) och i patientfrågeformulären ställdes frågor om vårdskador postoperativt. Vid en jämförelse såg man att patienterna hade rapporterat mer vårdskador i patientfrågeformulären än vad läkarna gjort i sina CRF. Dessutom har kritik riktats mot LAPPRO-studien eftersom man inte använt sig av det numer vedertagna Clavien-Dindo systemet för att klassificera komplikationerna. Systemet fanns, men var inte allmänt vedertaget när studien designades, varför man inte använt sig av det från första början och avsikten är att göra detta retrospektivt.

## 2. Vetenskaplig frågeställning

Att studera om det föreligger skillnad i förekomst och/eller allvarlighetsgrad av de postoperativa vårdskador som krävt återinläggning, inom 3 månader efter indexoperationen, mellan RALP och RRP.

## 3. Metod

### 3.1 Insamling av material

Först skickade man en lista till Socialstyrelsens patientregister med personnummer och operationsdatum för studiens 4003 patienter. Man begärde en lista över de vårdtillfällen från slutenvård och specialiserad öppenvård som inträffat från indexoperationsdatumet och 3

månader framåt. Därefter skickade man en begäran till de olika vårdinrättningar som ansvarat för vården för att få ut journalkopior ifrån de vårdtillfällena.

Det insamlade materialet består av både slutenvård- och specialiserade öppenvårdstillfällen men vi valde att koncentrera oss på slutenvårdstillfällena, då de ofta orsakas av allvarigare vårdskador.

### **3.2 Klassificering**

Arbetet med att klassificera journalerna inleddes med att göra en CRF innehållande: personnummer, inskrivningsdatum, utskrivningsdatum, diagnoskod, åtgärdskod samt Clavien-Dindoklass. Detta CRF provades i materialet. Varje ny diagnos och åtgärd, skrevs upp i en loggbok och gavs en Clavien-Dindoklassifikation. Efter ett tag började diagnoserna/åtgärderna återkomma och efter uppskattningsvis 40 patienter gick jag tillbaka och klassificerade hela materialet. När nya diagnoser/åtgärder stöttes på frågade jag min handledare.

För att kontrollera min klassifikation gjorde en kliniskt verksam kirurg en bedömning av ca 25 patienter (9 %). Dessa jämfördes sedan med min bedömning av samma patienter. Där skillnader förelåg gjordes en granskning av en urolog (som ej deltar själv i studien). Vid denna granskning såg vi att det behövdes ett förtydligande mellan terapi och utredning, då Clavien Dindosystemet bygger på åtgärder med terapeutiskt syfte. En kontroll gjordes av hela materialet avseende detta förtydligande.

Vid några enstaka tillstånd var vi tvungna att fatta egna beslut gällande klassifikation, då det inte ordagrant går att utläsa grad ur C-D-kriterierna. En grupp om tre personer, två urologer samt studiens Principal Investigator som också är handledare för mitt arbete, fattade beslut i dessa fall med stöd i Clavien-Dindos definitioner i allmänhet.

- *Passageröntgen*

Passageröntgen används i klinisk praxis både som en diagnostisk metod och en åtgärd för behandling av ileus. Då det är den druckna kontrastvätskan som ger upphov till den terapeutiska effekten beslutade man att en passageröntgen motsvarar en C-D grad 2.

- *Laxantia*

Laxerande medel finns inte med som "accepterad" farmakologisk behandling i grad 1. Men då det onekligen är att betrakta som enkel behandling (med per oral administration) valde vi att inkludera den i grad 1. Gällande behandling med klysmas klassade vi det som grad 2.

Det var långt ifrån alla sjukhus som skickade in journaler från indexoperationstillfället och därför inkluderade vi inte vårdskador under indexvårdstillfället i detta arbete. Vi satte endast en C-D klass per återinläggning (den högsta), även om det fanns flera vårdskador som behandlats/noterats vid samma tillfälle.

### **3.3 Sammanställning**

#### **3.3.1 Demografi**

Vi tog fram de demografiska uppgifterna för de patienter som visade sig ha ett eller fler återinläggningstillfälle och sammanställde det i en tabell, där en grupp utgörs av RALP-opererade och en grupp av RRP-opererade. Vi har även med alla RALP respektive RRP patienter som jämförelse. De faktorer som ansågs vara av intresse var: ålder, kliniskt tumörstadium (preoperativt), boende, utbildningsnivå, preoperativt BMI och ASA, operationstid, lymfkörtelsdissektion ja/nej, perioperativ blödningsmängd och tid på sjukhus vid indexvårdstillfället.

#### **3.3.2 ICD-10 diagnoser**

För varje återinläggning noterades den ICD-10 kod som läkaren satt i epikrisen som orsak till inläggningen. Om flera diagnoser angavs togs den som bedömdes vara huvudorsaken. Dessa

slogs ihop till grupper med stöd i ICD-10 systemet så att liknande sjukdomar hamnade i samma grupp. Vissa sjukdomstillstånd som förekom ofta (t ex lungemboli och urinretention) fördes till egna grupper. Detta presenteras i ett stapeldiagram med enheten ”antal återinläggningar med en viss typ av diagnos per 100 opererade patienter”, se Tabell 2 och Diagram 1.

### 3.3.3 Clavien-Dindoklassificering

Varje återinläggning med en viss Clavien-Dindo grad räknades samman för de båda grupperna. Detta presenterades sedan i ett stapeldiagram, även detta mätt i enheten ”antal återinläggningar med en viss typ av diagnos per 100 opererade patienter”, se Tabell 3 och Diagram 2.

## 4. Etiska överväganden

Införandet av ett nytt operationsverktyg är långt ifrån oproblematiskt. Roboten som man använder för RALP är dyr, både i inköp och i drift. Frågan är om nyttan, både i form av ekonomiska vinster såsom minskade vårdtider, mindre blödningar, färre reoperationer, men även i form av en något förbättrad erektionsförmåga postoperativt, väger upp detta.

En etisk konflikt rör de prostatacanceropererade patienterna som grupp, i jämförelse med andra patientgrupper. Hälso- och sjukvården har bara en viss mängd resurser och dessa bör användas på ett sådant sätt att de kommer befolkningen till nytta på ett rättvist sätt. Frågan är hur stor kostnadsökningen för prostatacanceroperationer skulle kunna vara, för att man skulle kunna motivera den ganska blygsamma förbättringen av potensförmåga postoperativt. Om kostnaden per operation ökar måste man ta hänsyn till rättviseperspektivet när man tar ställning till om prostatacancerpatienter som grupp ska erbjudas denna nya operationsmetod.

En annan aspekt av rättviseperspektivet gäller skillnaderna inom gruppen prostatacanceropererade. Vilken operationsmetod som används beror på i vilket landsting patienten bor i. Med tanke på att det finns evidens för att RALP ger en något större möjlighet till potens postoperativt (18), är det frågan om det är rättvist att erbjuda, eller inte erbjuda, patienter denna möjlighet baserat på var de bor. Visserligen är en stor del av makten i Sverige decentraliserad och sjukvårdsbeslut fattas på regional nivå (och finansieras av landstingsskatter), men samtidigt kan man tycka att denna typ av regionala skillnader mellan landsting är något ålderdomlig och härstammar från en tid då Sverige var mer provinsieellt än vad det är idag. Detta är dock mer en politisk, snarare än etisk, fråga.

Sammanfattningsvis bör man också påpeka att gruppen prostatacanceropererade är en stark grupp i samhället. De är många i antal, då prostatacancer är Sveriges vanligaste cancerform och består endast av män, i medelålder och uppåt. Det är en grupp som har stor makt och inflytande i samhället och statistiskt sett behöver en inte obetydlig del av de män som fattar beslut i landstingspolitiska frågor genomgå en prostatacanceroperation. Frågan är i hur stor grad det påverkar de politiska beslut som tas angående prostatacancervården i jämförelse med beslut rörande patientgrupper som inte alls har samma starka representation på maktpositioner.

LAPPRO-studien har ett godkännande av Etikprövningsnämnden i Göteborg, diarienummer 277-07.

Samtliga patienter i LAPPRO-studien har givit informerat samtycke till att delta i studien (Helsingforsdeklarationen § 25). Samtycket har givits i skriftlig form (§ 26) och har begärts av en person som står utanför patient-läkarrelationen (§ 27).

Som referensmetod har man använt sig av den tidigare bäst beprövade metoden (§ 33).



## 5. Resultat

### 5.1 Demografi

Tabell 1 – Demografi

Faktorer	RALP-opererade i hela LAPPRO- studien (n=2764) n (%)	RRP-opererade i hela LAPPRO- studien (n=942) n (%)	RALP-opererade i studiekohorten (n=222) n (%)	RRP-opererade i studiekohorten (n=69) n (%)
<b>Ålder vid kirurgi, år</b>				
Median (IQR)	63 (58-67)	63 (59-67)	64 (59-67)	65,5 (60-68)
<b>Kliniskt tumörstadium preoperativt</b>				
cT1	1592 (58)	579 (62)	109 (49)	37 (56)
cT2a	821 (30)	229 (25)	77 (35)	17 (26)
cT2b	205 (7)	48 (5)	18 (8)	7 (11)
cT3a	73 (3)	29 (3)	12 (5)	2 (3)
cT3b	9 (0)	9 (1)	1 (0)	1 (2)
Inga uppgifter	61 (2)	33 (4)	5 (2)	2 (3)
<b>Boende</b>				
På landet	329 (13)	138 (17)	24 (12)	10 (16)
Mindre ort	934 (38)	397 (49)	72 (36)	34 (56)
I en stor stad	1159 (47)	263 (32)	100 (51)	16 (26)
Utomlands	9 (0)	5 (1)	1 (1)	1 (2)
Saknas	16 (1)	7 (1)	1 (1)	0 (0)
<b>Utbildningsnivå</b>				
Grundskola eller liknande	433 (18)	168 (21)	31 (16)	15 (25)
Gymnasium, yrkesskola	705 (29)	251 (31)	56 (28)	16 (26)
Eftergymnasial utbildning	296 (12)	95 (12)	22 (11)	11 (18)
Univ. / Högskola	957 (39)	276 (34)	84 (42)	17 (28)
Annat	41 (2)	14 (2)	4 (2)	2 (3)
Saknas	15 (1)	6 (1)	1 (1)	0 (0)
<b>Preoperativt BMI, kg/m<sup>2</sup></b>				
Median (IQR)	25,9 (24-28)	26,2 (24-28)	25,8 (24-28)	27,41 (25-29)
<b>Preoperativ ASA score</b>				
Frisk	1708 (62)	598 (65)	134 (60)	38 (58)
Måttligt sjuk	943 (34)	283 (31)	76 (34)	21 (32)
Svårt sjuk	55 (2)	20 (2)	7 (3)	3 (5)
Saknas	55 (2)	26 (3)	5 (2)	4 (6)
<b>Op start till op slut *</b>				
Median (IQR)	181 (152-220)	95 (76-135)	182,5 (151-227)	124 (90-168)
<b>Lymfkörteldissektion *</b>				
Ja	364 (13)	281 (30)	57 (26)	35 (57)
Nej	2392 (87)	638 (69)	166 (75)	31 (51)
Saknas	4 (0)	3 (0)	0 (0)	2 (3)
<b>Perioperativ blödning, ml *</b>				
Median (IQR)	100 (50-200)	550 (350-800)	100 (75-200)	700 (450-1100)
<b>Tid på sjukhus, dagar *</b>				
Median (IQR)	3 (3-4)	4 (3-5)	3 (3-4)	4 (3-6)
*Under indexoperationen				

På det stora hela såg demografin likvärdig ut mellan de återinlagda patienterna och hela materialet. Detta gällde för både RRP-patienterna och RALP-patienterna.

Med avseende på preoperativt tumörstadium förelåg ingen uppenbar skillnad mellan grupperna. Gällande boendesituation så var andelen patienter ifrån ”En stor stad” större i RALP-gruppen än i RRP-gruppen, i det återinlagda materialet (51 % för RALP och 26 % för RRP), på samma sätt som i hela studien (47 % för RALP respektive 32 % för RRP).

Gällande BMI, utbildning och ASA-score såg vi ingen förändring.

De återinlagda RRP-patienterna opererades i genomsnitt längre (124 min mot 95 min) och blödde mer (700 ml mot 550 ml) än genomsnittet i hela RRP-gruppen. Ingen sådan skillnad i jämförelse med hela gruppen noterades för de återinlagda RALP-patienterna.

Gällande lymfkörteldissektion stiger andelen kraftigt för båda grupperna när man tittar på den återinlagda gruppen. Av de RALP-opererade patienterna som återinlades hade 26 % genomgått en lymfkörtelutrymning i jämförelse med 13 % i hela gruppen. För RRP-patienterna ökade denna andel till 57 % för de återinlagda, i jämförelse med 30 % för hela gruppen.

## **5.2 ICD-10 diagnoser**

Andelen vårdtillfällen på grund av lungemboli var större för RRP-gruppen (0,7 vtf per 100 pat) än för RALP-gruppen (0,3 vtf per 100 pat). Detsamma gällde för andra icke infektiösa sjukdomar i lymfkärl, där (0,7 vtf per 100 pat) av vårdtillfällena gällde RRP-opererade patienter till skillnad mot (0,07 vtf per 100 pat) för RALP-gruppen.

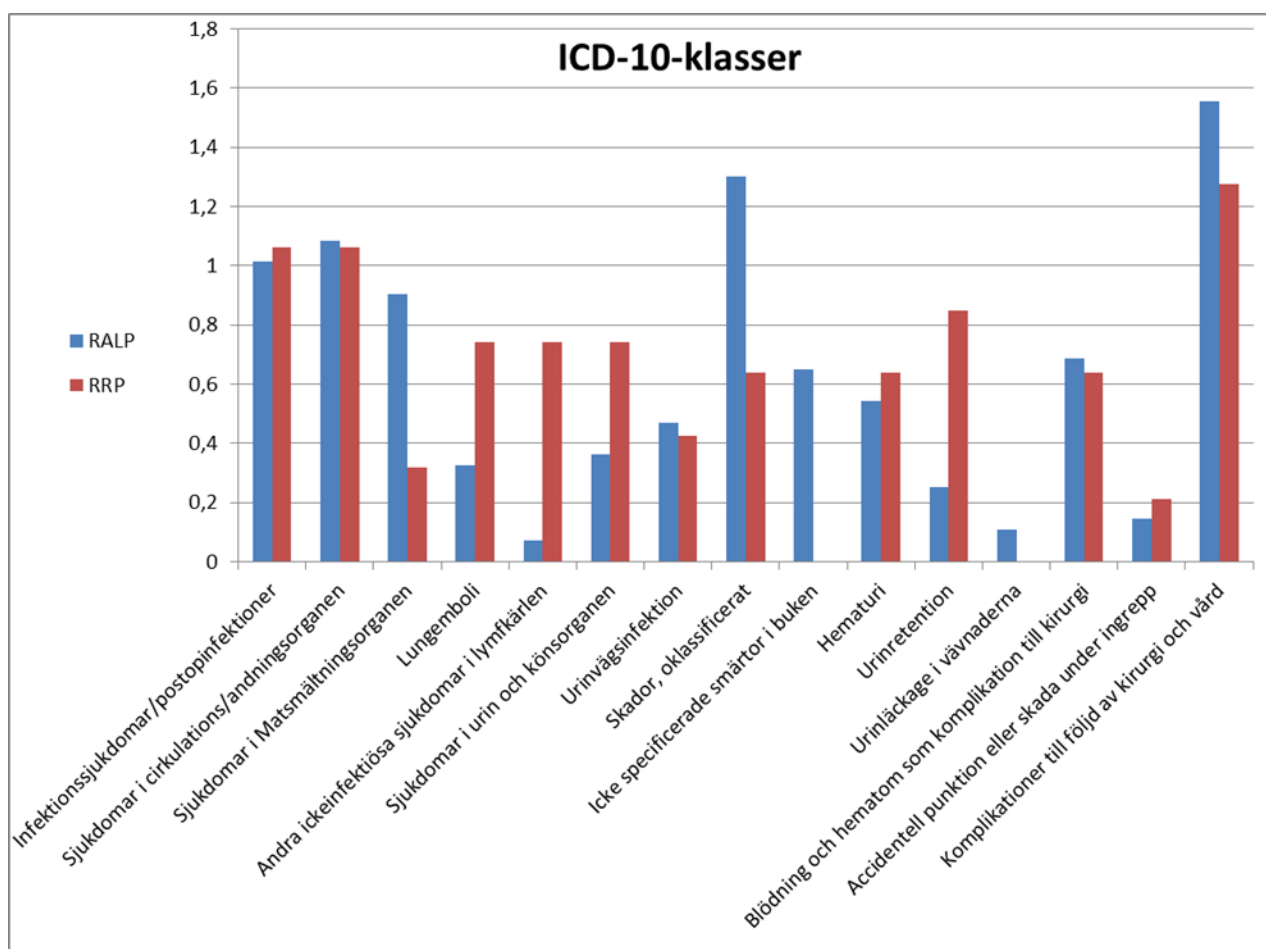
För sjukdomar i matmältningsorganen fanns en övervikt för RALP-opererade (0,9 vtf per 100 pat mot 0,3 vtf per 100 pat). Detsamma gäller för icke specificerade smärtor i buken (0,7 vtf per 100 pat mot 0 vtf per 100 pat). Det var fler vårdtillfällen i RRP-gruppen på grund av sjukdomar i urin och könsorganen (0,7 per 100 pat mot 0,4 per 100 pat). Det gällde även för urinretention: (0,8 per 100 pat för RRP mot 0,3 per 100 pat för RALP).

Tabell 2 – ICD-10 klasser. Mätt som antal återinläggningstillfällen per 100 opererade patienter. (Samma som Diagram 1)

Diagnoskategori	RALP n <sup>1</sup> (0,00) <sup>2</sup>	RRP n <sup>1</sup> (0,00) <sup>2</sup>
Infektionssjukdomar/postoperinfektioner	28 (1,01)	10 (1,06)
Sjukdomar i cirkulations/andningsorganen	30 (1,09)	8 (0,85)
Sjukdomar i Matsmältningsorganen	25 (0,90)	3 (0,32)
Lungemboli	9 (0,33)	7 (0,74)
Andra ickeinfektösa sjukdomar i lymfkärlen	2 (0,07)	7 (0,74)
Sjukdomar i urin och könsorganen	10 (0,36)	7 (0,74)
Urinvägsinfektion	13 (0,47)	4 (0,42)
Skador, oklassificerat	36 (1,30)	6 (0,64)
Icke specificerade smärtor i buken	18 (0,65)	0 (0,00)
Hematuri	15 (0,54)	6 (0,64)
Urinretention	7 (0,25)	8 (0,85)
Urinläckage i vävnaderna	3 (0,11)	0 (0,00)
Blödning/hematom som kir. komplikation	19 (0,69)	6 (0,64)
Accidentell punktion/skada under ingrepp	4 (0,14)	2 (0,21)
Komplikationer till följd av kirurgi och vård	43 (1,56)	12 (1,27)

Fotnoter:  
<sup>1</sup>antal vårdtillfällen  
<sup>2</sup>vårdtillfälle/100 op pat

Diagram 1 – ICD-10 klasser. Mätt som återinläggningstillfällen per 100 opererade patienter. (Samma som Tabell 2)



### 5.3 Clavien-Dindoklassificering

Den totala andelen återinläggningar är likvärdig i de båda grupperna (9,5 vtf per 100 pat) för RALP mot (9,1 vtf per 100 pat) för RRP. Man ser dock att de RALP-opererade tenderar att kräva mildare åtgärder än de RRP-opererade. Andelen RALP-patienter ser ut att vara högre i grad 1 och 2. Andelen vårdtillfällen klassificerade som grad 1 är (2 vtf per 100) pat för RALP och (1 vtf per 100 pat) för RRP. För grad 2 är andelarna (4 vtf per 100 pat) för RALP och (3 vtf per 100 pat) för RRP.

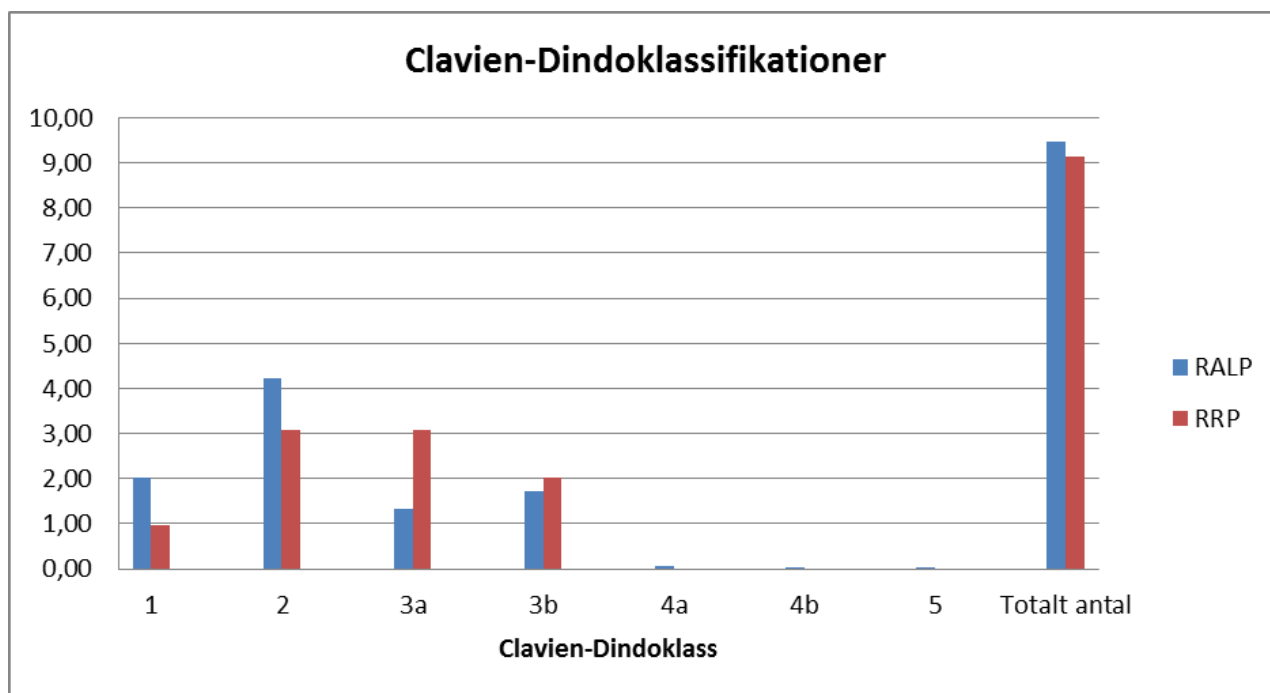
För 3a så gäller de motsatta med (3 vtf per 100 pat) för RRP i jämförelse med (1 vtf per 100 pat) för RALP. Denna skillnad kvarstår inte för klass 3b där båda operationsmetoderna har ca (2 vtf per 100 pat).

Antalet patienter som drabbades av en komplikation med svårighetsgrad 4a eller uppåt var mycket lågt och redovisas därför ej.

Tabell 3 – Clavien-Dindoklassifikationerna. Mätt som antal återinläggningstillfällen per 100 opererade patienter. (Samma som Diagram 2)

C-D-grad	RALP n <sup>1</sup> (0,0) <sup>2</sup>	RRP n <sup>1</sup> (0,0) <sup>2</sup>
1	56 (2,0)	9 (1,0)
2	117 (4,2)	29 (3,1)
3a	37 (1,3)	29 (3,1)
3b	48 (1,7)	19 (2,0)
4a	2 (0,1)	0 (0,0)
4b	1 (0,0)	0 (0,0)
5	1 (0,0)	0 (0,0)
Totalt	262 (9,5)	86 (9,1)
Fotnoter:		
<sup>1</sup> antal vårdtillfällen		
<sup>2</sup> vårdtillfälle/100 op pat		

Diagram 2 – Clavien-Dindoklassifikationerna. Mätt som antal återinläggningstillfällen per 100 opererade patienter. (Samma som Tabell 3)



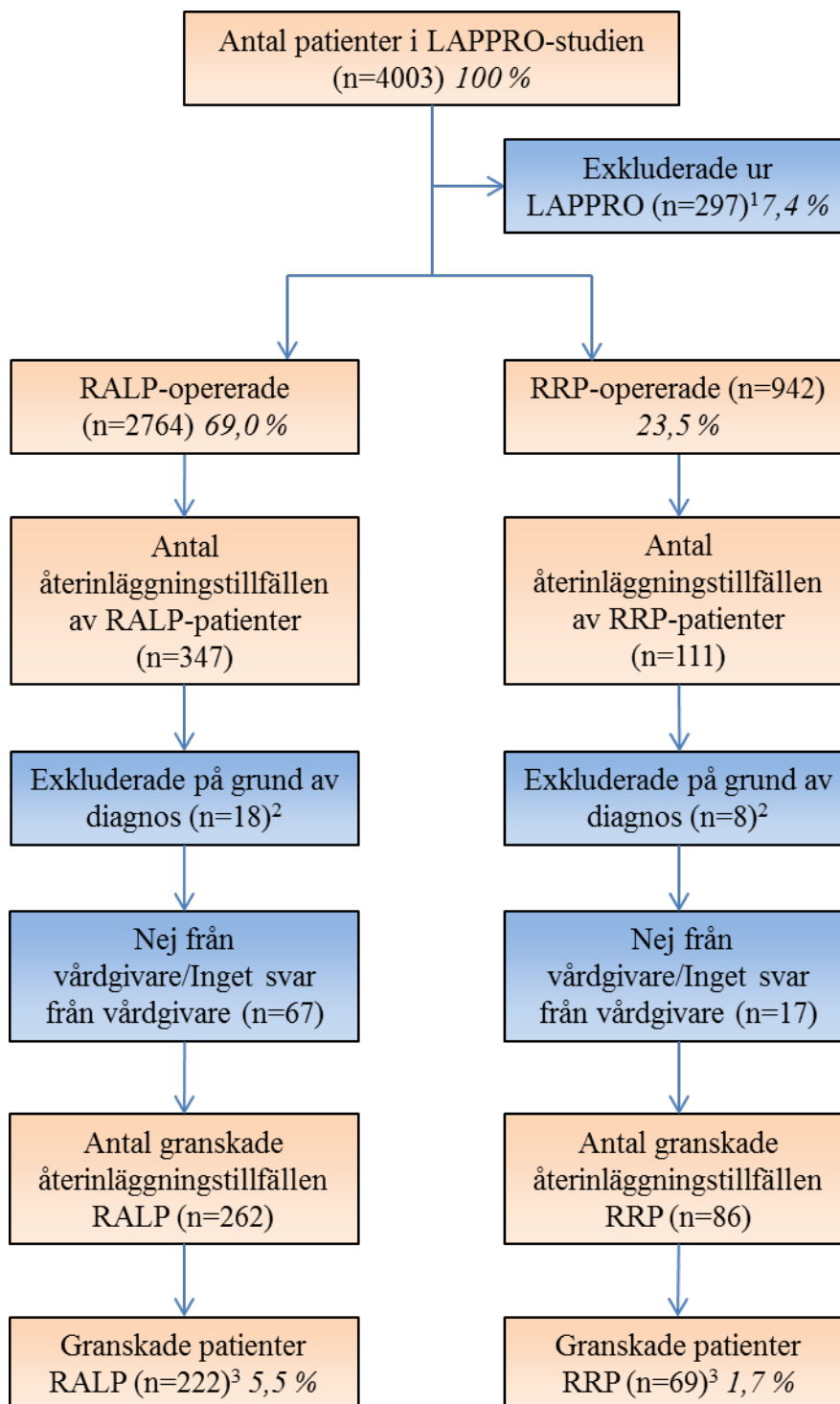
## 5.4 Bortfallsanalys

I det dokument vi fick av Socialstyrelsen fanns totalt 458 vårdtillfällen som påbörjats inom 90 dagar efter indexoperationsdagen.

347 av de vårdtillfällen utgjordes av patienter opererade med RALP. 18 av dessa valdes bort då patienten varit inlagd för en diagnos som ansetts ovidkommande för LAPPRO-studien. Vid 67 vårdtillfällen fick man inget svar från vårdgivaren, alternativt nej från vårdgivaren och därefter kvarstod 263 vårdtillfällen. Totalt fanns 223 patienter i RALP-armen, då 30 av dessa återinlagdes två gånger och 5 av dem återinlagdes tre gånger.

Av patienter opererade med RRP valdes 8 bort på grund av ovidkommande diagnos. För 17 patienter fick man inget svar från vårdgivaren, alternativt nej från vårdgivaren och därefter kvarstod 86 vårdtillfällen. Totalt fanns 69 patienter i RRP-armen då 9 av dem återinlades 2 gånger och 4 av dem återinlades tre gånger.

Figur 4 – Flödesschema över journalinhämtningen



Fotnoter:  
<sup>1</sup>Inget informerat samtycke, ej uppfyllt inklusionskriterier, språksvårigheter, praktiska skäl.  
<sup>2</sup>Journaler för vårdtillfällen där man endast satt diagnoser som anses ovidkommande för LAPPRO-studien. Tex: Gammal hjärtinfarkt, KOL, Fotledsfraktur, KLL, Bipolär sjukdom.  
<sup>3</sup>Vissa patienter påbörjade 2 eller 3 återinläggningstillfällen inom de första 90 dagarna efter indexoperation.

## 6. Diskussion

### 6.1 Diskussion om resultatet

#### 6.1.1 Sammanfattning av resultatet

Arbetet tyder på att den totala andelen inläggningar inom 3 månader från indexoperationen är likartad i de båda grupperna, med en mycket diskret övervikt för RALP-armen, se Tabell 2. Det verkar dock som att RALP-opererade tenderar att ha kräva mildare åtgärder än RRP-opererade, då de har fler återinläggningstillfällen med grad 1 och 2, men färre med grad 3a. Med avseende på diagnoser verkar RRP-guppen ha högre andel lungembolier, icke infektiösa sjukdomar i lymfkärlen, sjukdomar i urin och könsorganen samt urinretention. RALP-gruppen verkar ha högre andel sjukdomar i matsmältningsorganen och högre andel buksmärtor.

#### 6.1.2 Icke infektiös sjukdom i lymfkärlen

De RRP-opererade är i större utsträckning lymfkörtelutrymda och blöder mer under operationen, vilket skulle kunna ge upphov till komplikationer såsom lymfocele och hematom, vilket är komplikationer som kan ha behandlats med ultraljudsledd punktion (C-D klass 3a). För hematom är det ingen större skillnad mellan grupperna, men andelen med diagnosen icke infektiös sjukdom i lymfkärlen tycks vara större i RRP-armen än i RALP-armen. Huruvida denna skillnad sammanhänger med den öppna operationstekniken i sig eller med att fler patienter opererade med RRP genomgått samtidig lymfkörtelutrymning är inte möjligt att avgöra.

#### 6.1.3 Lungemboli

Man har tidigare rapporterat att RRP ökar risken i för tromboembolisk sjukdom i förhållande till RALP, med störst skillnad utan lymfkörtelutrymning. (19) Visserligen visar detta arbete en högre frekvens av lungemboli hos patienter som opererats med RRP, men det ska sättas i

relation till att andelen lymfkörtelutrymda är mer än dubbelt så stor i RRP-gruppen i jämförelse med RALP-gruppen. Man kan därför inte dra några klara slutsatser om det.

#### 6.1.4 Buksmärter och sjukdomar i matsmältningsorganen

Andelen icke specificerade smärter i buken och sjukdomar i matsmältningsorganen som föranlett inläggning är högre i RALP-gruppen och man har tidigare sett en sådan skillnad mellan grupperna. (17) En tänkbar förklaringsmodell skulle kunna sammanhålla med att man vid robotkirurgi går in via bukhålan och att ett eventuellt postoperativt urinläckage på så sätt skulle kunna ge upphov till en kemisk peritonitretning. Detta uppstår rimligen inte vid RRP då man under operationen hela tiden befinner sig utanför bukhålan under operationen.

#### 6.1.5 Urin/könsorgan och urinretention

I Tabell 2 ses en högre andel sjukdomar i urin och könsorgan för RRP, samt mer urinretention, än för RALP. Det var dock ingenting man såg i den första tremånadersuppföljningen, där rapporterna från patienterna i form av svar i frågeformulär analyserades. (17)

## 6.2 Metodologiska synpunkter

### 6.2.1 Utarbetat CRF

En styrka i arbetet är att vi utarbetade ett CRF från början och höll fast vid det. Det ökar möjligheten till att alla patienter, oberoende av om de bedömdes i början eller slutet, blev bedömda på samma sätt.

### 6.2.2 Kontroll av erfaren kirurg

En annan styrka i arbetet är kontrollen av bedömningarna, där vi lät en mer erfaren kirurg gå igenom delar av materialet (ca 9 %). Därefter gjordes en avstämning och vi tittade på eventuella skillnader och fattade beslut om det fortsatta arbetet, med utgångspunkt ur Clavien-Dindo-klassifikationen.



### 6.2.3 Bortfall av vårdtillfällen

En brist i studien är bortfallet av journaler från vissa återinläggningar. Vid insamlandet av journaler använde man sig av Socialstyrelsens patientregister och därefter togs kontakt med respektive vårdgivare. Socialstyrelsen har tidigare utvärderat tillförlitligheten till Patientregistret och sett att det finns ett bortfall på ca 2 %. Andelen journaler som saknas är cirka 10 %. Det finns dock ingenting som tyder på att det bortfallet skulle vara systematiskt och därför misstänker vi inte att det skulle påverka resultatet.

### 6.2.4 Brister i journaler

Analys av återinläggningar är svårt, då det innebär att man handskas med journaler från vårdgivare som inte nödvändigtvis är kopplade till den aktuella forskningen och vars högsta prioritet inte alltid är att journalföra på ett vetenskapligt sätt.

### 6.3.5 Patienter

Att fråga patienter i formulär kan vara svårt då de flesta saknar sjukvårdsutbildning vilket kan minska tillförlitligheten i svaren och göra dem svårtolkade. Men om man jämför resultatet i detta arbete (baserat på retrospektiv journalgenomgång, se Tabell 2) med det i de publicerade tremånadersresultaten (baserat på frågeformulär skickat till patienterna) (17), ser man att de diagnoser som patienterna har uppgivit i frågeformulären stämmer ganska bra överens med det som vi noterat i den retrospektiva journalgenomgången. Detta skulle kunna ses som ett tecken på att patienterna verkligen har koll på varför de blivit inlagda.

### 6.3.6 Statistiska analyser

För att se vilka bakgrundsfaktorer och vilken operationsmetod som är kopplade till en viss vårdskada skulle man vilja göra mer komplicerade statistiska analyser av materialet. För att kunna göra det borde man ha noterat samtliga diagnoskoder för varje tillfälle, inte bara en. I de fall journalförandet av diagnoskoder varit bristfällig borde komplettering, med fler ICD-10 koder utifrån journaltexten, ha utförts så att alla diagnoser för varje återinläggning noterats.

### 6.3.7 Ytterligare forskning

Ursprungligen inkluderades 4003 patienter i LAPPRO-studien och numer görs knappt några prostatektomier alls med den öppna tekniken, varför det i praktiken är omöjligt att göra en liknande studie igen.

Som det ser ut idag finns det inga klara riktlinjer för när lymfkörtelutrymning borde göras. Då det finns studier som pekar mot att det ökar risken för tromboembolism borde man studera behovet av och nyttan med denna procedur närmre, för att undvika onödiga postoperativa komplikationer.

Det finns dessutom inga klara riktlinjer vad gäller postoperativt trombosprofylax, utan patienter får olika lång behandling beroende på vilken läkare de har. Det borde studeras ytterligare för att man med bas i kunskap ska kunna föreslå riktlinjer för behandlingen vid prostatektomi med respektive utan samtidig lymfkörtelutrymning.

### 6.3.8 Sammanfattning diskussion

Arbetets utformning svarar väl mot dess syfte. Man borde dock eventuellt ha noterat fler koder per tillfälle, både ICD-10 och Clavien-Dindo, för att kunna göra bättre analyser.

## 7. Sammanfattning

Arbetet pekar åt samma håll som tidigare studier, nämligen åt att förloppet efter RRP är behäftat med högre andel tromboemboliska vårdskador än förloppet efter RALP. Dessutom tyder det på att RALP har något mer bukrelaterade symtom/besvär än RRP.

Sammanfattningsvis verkar de båda grupperna bli återinlagda i samma grad, men RALP verkar kräva mindre invasiva åtgärder.

## 8. Populärvetenskaplig sammanfattning

Student: David Wallin

Handledare: Professor Eva Haglind

En vanlig behandlingsmetod vid prostatacancer är operation, där hela prostatakörteln tas bort i sin helhet. Cancern kan botas, men ingreppet ger komplikationer såsom ofrivilligt urinläckage och försämrad erektion.

Traditionellt har man använt metoden Retropubisk Radikal Prostatektomi (RRP), där kirurgen opererar med sina händer i ett operationssår på traditionellt vis. På senare tid har det utvecklats en ny metod: Robot Assisterad Laparoskopisk Prostatektomi (RALP), där det istället är en tre fjärrstyrda armar som opererar, styrda av kirurgen. Denna teknik har fått stor spridning i världen och i Sverige och har fördelar för kirurgen då den ger större rörelsefrihet och minskar darrningarna. Det finns dock inga bevis för att dessa fördelar skulle ha någon påverkan på operationsresultatet (t ex färre canceråterfall, mindre inkontinens, mindre förlust av erektionsförmåga eller färre andra operationskomplikationer) och de är dessutom dyra i både inköp och drift.

Därför startades 2008 en studie i Sverige som heter LAPPRO, vars syfte är att ta reda på hur teknikerna står sig mot varandra med avseende på en mängd olika aspekter, bland annat komplikationer efter kirurgi.

Arbetet som redovisas här har gått ut på att läsa journaler för alla de vårdtillfällen då patienter blivit återinlagda på sjukhus inom 3 månader efter operationen. Journalerna har samlats in, lästs och därefter har vårdtillfällena klassificerats enligt Clavien-Dindosystemet, som bygger på att man klassificerar den *åtgärd* som krävts för att behandla en komplikation. Det är alltså behandlingen som klassificerats och inte komplikationen i sig. I arbetet har man även tittat på vilken typ av sjukdomar som patienterna har när de återinläggs.

Arbetet tyder på att patienter opererade med RALP och RRP verkar bli återinlagda på sjukhus i ungefär samma utsträckning inom 3 månader efter prostatacanceroperationen men att RALP-patienternas vårdskador kräver mildare åtgärder än RRP-patienternas. RALP-patienterna verkar ha mer sjukdomar ifrån matsmältningsorganen och mer buksmärta samtidigt som RRP-patienterna verkar ha mer lungembolier (propp i lungan på svenska), mer sjukdomar ifrån könsorgan och urinvägar, mer sjukdomar från lymfsystemet (som inte är infektioner) och mer urinstämma.

## 9. Finansiärer

LAPPRO-studien har erhållit forskningsanslag från följande finansiärer:

Vetenskapsrådet, Cancerfonden, Sahlgrenska universitetssjukhuset (ALF-anslag 138751 och 146201) samt fru Mary von Sydows stiftelse.

## 10. Tack

Jag vill tacka personalen på SSORG för all hjälp och stöttning under arbetet. Ett särskilt tack vill jag framföra till min handledare Professor Eva Haglind som alltid har gett snabba svar och med sina raka besked alltid har fått mig att hålla modet uppe.

## Referenser

1. Moore KLoDAF. Clinically Oriented Anatomy: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
2. Damber JEPR. Urologi: Studentlitteratur; 2012.
3. W P. Histology A text and atlas: Wolters Kluwer; 2016.
4. Hall JE. Textbook of medical physiology: Elsevier; 2016.
5. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *The Journal of urology*. 2002 Sep;168(3):914-21. PubMed PMID: 12187190. Epub 2002/08/21. eng.
6. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945. *The Journal of urology*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):976-9; discussion 80. PubMed PMID: 11905927. Epub 2002/03/22. eng.
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. 1982. *The Journal of urology*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):1005-10. PubMed PMID: 11905870. Epub 2002/03/22. eng.
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):932-42.
9. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997 Dec;50(6):854-7. PubMed PMID: 9426713. Epub 1998/01/14. eng.
10. Pasticier G, Rietbergen JBW, Guillonneau B, Fromont G, Menon M, Vallancien G. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: Feasibility study in men. *European Urology*. 2001;40(1):70-4.
11. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology*. 2012;62(3):405-17.
12. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Urology*. 2013;20(3):312-21.
13. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992 May;111(5):518-26. PubMed PMID: 1598671. Epub 1992/05/01. eng.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004 Aug;240(2):205-13. PubMed PMID: 15273542. Pubmed Central PMCID: PMC1360123. Epub 2004/07/27. eng.
15. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009 Aug;250(2):187-96. PubMed PMID: 19638912. Epub 2009/07/30. eng.
16. Thorsteinsdottir T, Stranne J, Carlsson S, Anderberg B, Bjorholt I, Damber JE, et al. LAPPRO: a prospective multicentre comparative study of robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy for prostate cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011 Mar;45(2):102-12. PubMed PMID: 21114378. Epub 2010/12/01. eng.
17. Wallerstedt A, Tyrirtzis SI, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Gustafsson O, et al. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):660-70. PubMed PMID: 25308968. Epub 2014/10/14. eng.
18. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):216-25. PubMed PMID: 25770484. Epub 2015/03/17. eng.
19. Tyrirtzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, Nyberg T, Hugosson J, Bjartell A, et al. Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without

lymph node dissection. The Journal of urology. 2015 Jan;193(1):117-25. PubMed PMID: 25158271.  
Epub 2014/08/27. eng.