



Brottnámsaðgerðir á blöðruhálskirtli vegna blöðruhálskirtilskrabbameins

Samanburðarrannsókn á opnum aðgerðum og aðgerðum með
aðgerðarþjarka á Íslandi árin 2013-2015

Hilda Hrönn Guðmundsdóttir

Ritgerð til B.Sc. gráðu
Háskóli Íslands
Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið



HÁSKÓLI ÍSLANDS

**Brottnámsaðgerðir á blöðruhálskirtli vegna
blöðruhálskirtilskrabbameins**

Samanburðarrannsókn á opnum aðgerðum og
aðgerðum með aðgerðarþjarka á Íslandi árin 2013-2015

Hilda Hrönn Guðmundsdóttir

Ritgerð til B.Sc. gráðu í læknisfræði

Leiðbeinendur: Rafn Hilmarsson og Eiríkur Jónsson

Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Ísland

Læknadeild

Maí 2016

Ritgerð þessi er til B.Sc. gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Hilda Hrönn Guðmundsdóttir 2016

Ágrip

Inngangur: Skurðaðgerðir vegna krabbameins í blöðruhálskirtli hafa verið gerðar á Íslandi í fjölda ára. Við upphaf árs 2015 festi Landspítalinn kaup á aðgerðarþjarka sem hefur síðan þá verið notaður við allar brottnámsaðgerðir á blöðruhálskirtli hér á landi en áður hafði hann verið fjarlægður með opinni aðgerð. Helsta markmið rannsóknarinnar var að bera saman þessar tvær ólíku aðferðir við blöðruhálskirtilsbrottnám út frá aðgerðartíma, blóðtapi í aðgerð og fylgikvillum innan 30 daga frá aðgerð. Önnur markmið voru að kanna legutíma, þvagleggstíma, krabbameinsniðurstöður og langtímafylgikvilla, svo sem þvagleka og getuleysi.

Efni og aðferðir: Rannsóknin tók til allra sjúklinga sem gengust undir opna aðgerð á árunum 2013-2014 og þeirra sem gengust undir aðgerð með aðgerðarþjarkanum árið 2015. Upplýsingar fengust úr sjúkraskrá sjúklinga á LSH, Læknastöðinni Glæsibæ og Domus Medica. Fylgikvillar voru flokkaðir samkvæmt Clavien-Dindo flokkunarkerfinu.

Niðurstöður: Alls gengust 80 sjúklingar (meðalaldur 62 ár) undir opna aðgerð (ORP*) og 63 sjúklingar (meðalaldur 63 ár) undir aðgerð með aðgerðarþjarka (RALP**) vegna staðbundins krabbameins í blöðruhálskirtlinum. Miðgildi aðgerðartíma var 129 mínútur í ORP og 120 mínútur í RALP ($P=0,12$). Miðgildi blóðtaps í aðgerð var 600 mL í ORP og 100 mL í RALP ($P<0,0001$). Miðgildi legutíma var tveir dagar eftir ORP og einn dagur eftir RALP ($P<0,0001$). Miðgildi þvagleggstíma var 13 dagar eftir ORP og 7 dagar eftir RALP ($P<0,0001$). Enginn sjúklingur lést innan 30 daga frá aðgerð en einn sjúklingur (0,7%), sem gekkst undir ORP, lést 1,3 ári eftir aðgerð vegna meinvarpa frá krabbameininu. Tíðni jákvæðra skurðbrúna var svipuð í báðum hópum. Heildartíðni fylgikvilla, innan 30 daga frá aðgerð, var 30,0% eftir ORP og 12,7% eftir RALP ($P=0,014$). Algengustu fylgikvillarnir eftir ORP voru skurðsárasýkingar (16,3%) og þvagfærasýkingar (15,0%). Einn sjúklingur (1,6%) fékk yfirborðssýkingu í skurðsár eftir RALP og tíðni þvagfærasýkinga í þeim hópi var 7,9% sem jafnframt var algengasti fylgikvillinn þar. Minniháttar fylgikvilla (Clavien <3) fengu 16,3% sjúklinga eftir ORP og 11,1% sjúklinga eftir RALP. Meiriháttar fylgikvilla (Clavien ≥ 3) fengu 13,8% sjúklinga eftir ORP og 1,6% sjúklinga eftir RALP ($P=0,09$).

Ályktanir: Eftir að horfið var frá opnum aðgerðum og til aðgerða með aðgerðarþjarka, við brottnám blöðruhálskirtils hér á landi, minnkaði blóðtap í aðgerð, legutími og þvagleggstími styttest og fylgikvillum (innan 30 daga frá aðgerð) fækkaði. Tíðni jákvæðra skurðbrúna var svipuð í báðum hópum og má því draga þá ályktun að krabbameinslegar útkomur eftir RALP séu að minnsta kosti jafngóðar og eftir ORP. Erlendar rannsóknir sýna fram á svipaðar niðurstöður og má því draga þá ályktun að árangur aðgerða með aðgerðarþjarka hér á landi sé sambærilegur við árangur slíkra aðgerða erlendis.

*ORP = Open Radical Prostatectomy

**RALP = Robotically Assisted Laparoscopic Prostatectomy

Efnisyfirlit

Ágrip	4
Myndaskrá	7
Töfluskrá	7
Listi yfir skammstafanir	7
1 Inngangur	8
1.1 Krabbamein í blöðruhálskirtli	8
1.1.1 Faraldsfræði	8
1.1.2 Áhættuþættir	8
1.1.3 Meingerð	8
1.1.4 Klínísk einkenni	9
1.1.5 Greining	9
1.1.6 Stigun æxlis	10
1.1.7 Meðferð	11
1.1.8 Horfur	12
1.2 Brottnám blöðruhálskirtils	12
1.2.1 Aðgerð	12
1.2.2 Brottnám blöðruhálskirtils með aðgerðarþjarki	12
1.2.3 Fylgikvillar	14
1.3 Markmið rannsóknar	14
2 Efni og aðferðir	15
2.1 Þýði og skráðar breytur	15
2.2 Skilgreiningar	15
2.2.1 Stigun æxlis	15
2.2.2 Fylgikvillar	15
2.3 Úrvinnsla gagna	16
2.4 Leyfi	16
3 Niðurstöður	17
3.1 Sjúklingar	17
3.2 Aðgerð	18
3.3 Umönnun eftir aðgerð	19
3.4 TNM-stig og æxlisvöxtur í skurðbrún	21
3.5 Fylgikvillar og enduraðgerðir	22
3.6 Þvagleki og getuleysi	24
4 Umræður	27
4.1 Niðurstöður rannsóknar	27
4.1.1 Sjúklingar	27
4.1.2 Aðgerð	27

4.1.3	Umönnun eftir aðgerð	27
4.1.4	TNM-stig og æxlisvöxtur í skurðbrún.....	28
4.1.5	Fylgikvillar og enduraðgerðir	28
4.1.6	Þvagleki og getuleysi	28
4.2	Styrkleikar og veikleikar	29
4.3	Ályktanir	29
Þakkir	31
Heimildaskrá.....		32

Myndaskrá

Mynd 1: Aðgerðartími	18
Mynd 2: Blóðtap í aðgerð	19
Mynd 3: Legutími	20
Mynd 4: Þvagleggstími	20
Mynd 5: Meinafræðileg stígun	21
Mynd 6: Staða skurðbrúna	21
Mynd 7: Jákvæðar skurðbrúnir eftir meinafræðilegri stígun æxlis	22
Mynd 8: Þvagleki	24
Mynd 9: Risgeta 2-5 mánuðum eftir aðgerð (án stinningarlyfja).....	25
Mynd 10: Risgeta 2-5 mánuðum eftir aðgerð (með stinningarlyfjum).....	26

Töfluskrá

Tafla 1: Sjúklingahópur.....	17
Tafla 2: Snemmkomnir fylgikvillar.....	23
Tafla 3: Síðkomnir fylgikvillar.....	24

Listi yfir skammstafanir

BHK = Blöðruhálskirtill

ORP = Open Radical Prostatectomy

RALP = Robotically Assisted Laparoscopic Prostatectomy

1 Inngangur

Skurðaðgerðir vegna krabbameins í blöðruhálskirtli hafa verið gerðar á Íslandi í fjölda ára. Við upphaf árs 2015 festi Landspítalinn kaup á aðgerðarþjarka (e. robot) sem hefur síðan þá verið notaður við allar brottnámsaðgerðir á blöðruhálskirtli hér á landi en áður hafði hann verið fjarlægður með opinni aðgerð. Aðgerð með aðgerðarþjarka er víða um heim orðin staðalaðferðin við brott nám á blöðruhálskirtli og hafa erlendar rannsóknir sýnt fram á minna blóðtap í aðgerð ásamt styttri legu- og þvagleggstíma miðað við opna aðgerð [1]. Það má einkum rekja til þess að tæknin með aðgerðarþjarkanum er inngrípsminni og nákvæmari en um ræðir í opinni aðgerð [2]. Nú er um ár liðið frá innleiðslu þessarar tækni á Íslandi og er því tilefni til að kanna árangur aðgerðanna hér á landi miðað við árangur slíkra aðgerða erlendis.

1.1 Krabbamein í blöðruhálskirtli

1.1.1 Faraldsfræði

Krabbamein í blöðruhálskirtli (BHK) er algengasta krabbamein í karlmönnum á Íslandi. Það greinist aðallega hjá eldri mönnum og er meðalaldur við greiningu um 69 ár. Nýgengi blöðruhálskirtilskrabbameina hefur aukist umtalsvert undanfarna áratugi en aldursstaðlað nýgengi þeirra á árunum 2006-2010 var 97,4 af 100.000. Aukninguna má rekja til aukinnar greiningar á sjúkdómnum, einkum vegna mælinga á mótefnavakanum PSA (prostate specific antigen), sem getur gefið til kynna að um krabbameinsvöxt sé að ræða í kirtlinum, en önnur skýring er hækkandi meðalaldur karla. Benda rannsóknir til þess að um helmingur karlmanna yfir fimmtugt sé með dulið blöðruhálskirtilskrabbamein sem flest eru þó meirilítil og skaðlaus. Horfur sjúklinga með blöðruhálskirtilskrabbamein eru yfirleitt góðar en þó lenda þessi æxli í öðru sæti á lista yfir dánarorsakir af völdum krabbameina á Íslandi. Árlega greinast um 205 karlmenn hér á landi með sjúkdóminn og látast um 50 af völdum hans [3].

1.1.2 Áhættuþættir

Ekki er vitað með vissu hvað veldur krabbameini í BHK en þó eru þrjár áhættuþættir vel þekktir; aldur, kynþáttur og erfðir [4]. Nýgengi krabbameina í BHK eykst með aldri og nær hámarki meðal karlmanna á aldrinum 70-74 ára [5]. Ef ólíkir kynstofnar eru bornir saman reynist algengi krabbameinsins mest meðal karlmanna af afrískum-amerískum uppruna (e. African-Americans). Auk þess hafa rannsóknir sýnt að þeir eru líklegri en hvítir menn til að greinast fyrir fimmtugt, mælast með hátt PSA gildi og vera með langt genginn sjúkdóm við greiningu [6-9]. Rannsóknir hafa sýnt að áhættan á að greinast með krabbamein í BHK tvöfaldast hið minnsta ef faðir eða bróðir hafa greinst með meinið og getur hún aukist 14 falt ef bæði faðir og bróðir hafa greinst fyrir 70 ára aldur [10-12].

Deilt er um það hvort lífstílsþættir eins og matarvenjur, áfengisneysla, kynhegðun, krónískar bólgur og útsetning fyrir geislun gætu átt þátt í þróun BHK krabbameins en engin rannsókn í þeim efnum hefur leitt af sér áreiðanlegar niðurstöður [5].

1.1.3 Meingerð

Kirtilþekjukrabbamein (e. adenocarcinoma) er langalgengasta tegund krabbameina í blöðruhálskirtli en yfir 95% meina eru af þeirri gerð. Einkennist hún af litlum kirtlum þar sem frumur hafa stóran kjarna, áberandi kjarnakorn og dökkt umfrymi samanborið við eðlilega kirtla í blöðruhálskirtlinum. Kirtlarnir vaxa

gjarnan óreglulega og ífarandi í aðliggjandi bandvef (e. stroma) og mynda þannig kirtilbyggingu sem er frábrugðin eðlilegum blöðruhálskirtilvef sem einkennist af stórum og reglulegum kirtlum. Krabbamein í BHK getur vaxið ífarandi í sáðblöðrur og svæðið umhverfis þvagrásina (e. periurethral zone) en einnig inn í þvagblöðruvegginn og aðliggjandi mjúkvæfi. Algengt er að krabbameinsfrumurnar leiti í aðlæga eitla í grindarholi og myndi meinvörp þar, jafnvel þó sjúkdómurinn sé stutt á veg kominn, en í lengra gengnum sjúkdómi berast þær oft með blóði og/eða sogæðavökva til beina og mynda meinvörp þar [13-15].

Dæmi um aðrar gerðir krabbameina sem koma fyrir í blöðruhálskirtlinum eru breytipekjukrabbamein (e. transitional cell carcinoma), grunnfrumukrabbamein (e. basal cell carcinoma), eitilfrumukrabbamein (e. lymphoma), bandvefskrabbamein (e. stromal sarcoma) og smáfrumukrabbamein (e. small cell carcinoma) [13, 16].

1.1.4 Klínísk einkenni

Krabbamein í BHK gefur yfirleitt ekki frá sér mikil einkenni í byrjun þar sem meinið er í 70-80% tilfella staðsett í útjaðri kirtilsins (e. peripheral zone) og kemst þannig ekki í snertingu við þvagrás [14]. Hins vegar ef æxlið verður það stórt að það fer að þrengja að þvagrás geta komið fram einkenni eins og þvagteppa, tíð þvaglát, erfiðleikar við að tæma þvagblöðru og léleg þvagbuna. Ef krabbameinið hefur meinvarpast í bein geta menn fundið fyrir beinverkjum og slappleika [3, 17].

1.1.5 Greining

Flest krabbamein í BHK, eða um 70-80%, eru staðsett í útjaðri kirtilsins og eru þau því oft þreifanleg um endaparm. Þar af leiðandi hefur endaparmspreifing (e. digital rectal examination, DRE) löngum verið notuð sem greiningaraðferð við krabbameini í BHK og er þá þreifað eftir herslismyndun, sepamyndun eða ósamhverfu í kirtlinum. Þau mein sem eru óþreifanleg eru sögð vera af stigi T1 [13]. Endaparmspreifing er yfirleitt framkvæmd samhliða PSA-mælingum því þessar greiningaraðferðir eru taldar bæta hvor aðra upp og hafa rannsóknir sýnt að heildargreiningartilfellum á krabbameinum í BHK fjölgar ef þessar aðferðir eru notaðar saman miðað við hvora í sínu lagi. Skimunarrannsókn sem gerð var á 6.630 mönnum sýndi fram á greiningartíðni 3,2% með endaparmspreifingu eingöngu, 4,6% með PSA-mælingum eingöngu en 5,8% ef báðar aðferðir voru notaðar saman [18, 19].

PSA (e. prostate-specific antigen) er glýkóprótein sem er framleitt í þekjufrumum blöðruhálskirtilsins. Þar sem kirtilþekjan seytir PSA má segja að magn þess endurspegli magn þekjunnar og þar með stærð blöðruhálskirtilsins. Nú stækkar blöðruhálskirtillinn með aldrinum og því eykst magn PSA sömuleiðis með aldri [20]. Rannsókn á blóðstyrk PSA hjá eldri mönnum leiddi í ljós að hann jókst um 3,2% (0,04 ng/mL) á ári hjá heilbrigðum 60 ára karlmanni en út frá þessum upplýsingum hafa verið fundin eðlileg bil PSA-gildis eftir aldri; 40-49 ára (0-2,5 ng/mL), 50-59 ára (0-3,5 ng/mL), 60-69 ára (0-4,5 ng/mL) og 70-79 ára (0-6,5 ng/mL) [21]. Helstu ástæður þess að PSA-gildi hækkar í blóði er göðkynja (aldurstengd) stækkun á BHK, krabbamein í BHK, bólga eða sýking í kirtlinum eða áverkar á spöng (e. perineural trauma) [22-24]. Krabbamein í kirtlinum veldur því að kirtilbyggingin riðlast og rof getur orðið á grunnhimnunni í þekjunni svo PSA-ið á greiðari leið út í blóðrásina en ef um heilbrigðan vef væri að ræða. Það skýrir hvers vegna PSA er gjarnan notað sem greiningartól fyrir krabbamein í BHK [25, 26].

Ef endaðarmspreifing reynist óeðlileg og/eða PSA-gildið mælist hækkað skal íhuga að taka nálarsýni (e. biopsy) úr blöðruhálskirtlinum [19, 27]. Aðferðin sem helst er notuð til að taka sýnin úr kirtlinum er ómstýrð ástunga um endaðarm (e. ultrasound-guided biopsy) þar sem tekin eru að jafnaði 12 sýni frá kirtlinum [28, 29]. Greining á kirtilþekjukrabbameini fer fram með smásjárskoðun á nálarsýninu og byggir á útliti kirtlanna, hvernig frumukjarnar líta út og hvort mikil frumuskipting sé að eiga sér stað [14, 30, 31].

Í sumum tilfellum er notast við segulómun (e. MRI) til að aðgreina T1/T2-æxli frá T3-æxli því hún veitir upplýsingar um hvort æxlið sé vaxið út fyrir kirtilinn eða í taugabúnt og sáðblöðrur [32]. Einnig má framkvæma sýnatökur með segulómun (e. MR targeted biopsies) ef PSA-mælingar benda til krabbameins í BHK en venjulegar sýnatökur hafa reynst neikvæðar [33]. Til að athuga hvort æxlið hafi meinvarpast til annarra svæða líkamans er yfirleitt notast við beinaskann og sneiðmynd af kviðarholi [34].

1.1.6 Stigun æxlis

Eftir sýnatöku úr BHK eru sýnin metin af meinafræðingi og ef um ræðir krabbamein í kirtlinum fær æxlið vefjafræðilega stigun (e. histopathologic stage). Þar er notast við svokallað Gleason-kerfi þar sem vaxtarmynstrunum, sem koma fyrir í kirtlinum, eru gefin einkunn á bilinu þrír til fimm. Þessi einkunn, sem jafnan er nefnd Gleason-gráða, segir til um hversu vel eða illa þroskað vaxtarmynstrið í kirtlinum er. Gleason-gráður tveggja algengustu mynstranna eru svo lagðar saman til að fá út heildareinkunnina, eða Gleason-skorið, en því hærra sem það er því verri horfur hlýtur sjúklingurinn. Ef um einungis eitt mynstur er að ræða skal tvöfalda það til að fá út heildar Gleason-skorið [35, 36].

Næsta skref er að gefa krabbameininu svokallaða klíniska stigun (e. clinical stage) sem byggir á niðurstöðum sýnatökunnar, endaðarmspreifingu og, í sumum tilfellum, myndgreiningu. Klínísk stigun er gerð með TNM-stigunarkerfi en þar er æxlið metið út frá útbreiðslu þess um kirtilinn (T), hvort það hafi dreift sér til nærliggjandi eitla (N) og hvort um fjarmeinvörp séu að ræða (M). Æxli sem eru óþreifanleg og sjást ekki á mynd hljóta stigunina cT1 (þar sem c stendur fyrir „clinical“). Undirflokkar þeirra eru cT1a og cT1b, sem eru mein sem uppgötvast fyrir tilviljun eftir heflun á kirtlinum, og cT1c sem eru mein sem greinast eftir sýnatöku úr BHK, þar sem ástæða sýnatökunnar hefur ýmist verið hækkan á PSA eða klínísk einkenni sjúklings. Þreifanleg æxli sem virðast vera staðbundin við BHK hljóta stigunina cT2. Ef æxlið er einungis í öðrum helmingi kirtlinsins er það skilgreint sem cT2a eða cT2b, eftir því hversu umfangsmikið það er. Ef æxlið er hins vegar í báðum helmingum kirtlinsins er það skilgreint sem cT2c. Ef segulómun gefur til kynna að æxlið sé vaxið út fyrir hýði kirtlinsins (e. capsule) hlýtur það stigunina cT3a og ef vöxturinn virðist ná inn í sáðblöðrur hlýtur það stigunina cT3b. Æxli sem virðist hafa vaxið í aðliggjandi líffæri hlýtur stigunina cT4.

Ef sjúklingur lætur fjarlægja blöðruhálskirtilinn vegna krabbameinsins hlýtur æxlið meinafræðilega stigun (e. pathologic stage) eftir aðgerðina. Æxli sem reynist staðbundið við kirtilinn hlýtur stigunina pT2 (þar sem p stendur fyrir „pathologic“). Æxli sem reynist vera vaxið út fyrir kirtilinn hlýtur stigunina pT3, nánar tiltekið pT3a ef það er vaxið út fyrir kirtilinn en ekki inn í sáðblöðrur og pT3b ef það er vaxið inn í sáðblöðrur. Ef æxlið hefur vaxið ífarandi í aðlæg líffæri, svo sem endaðarm, kviðvegg og/eða nálæga vöðva, hlýtur það stigunina pT4.

Bæði í klínískri og meinafræðilegri stigun eru eitlar skilgreindir sem ekki metnir (NX), neikvæðir (N0) eða jákvæðir (N1). Þá eru sjúklingar skilgreindir sem án meinvarpa (M0) eða með meinvörp (M1).

Krabbameinum í BHK er skipt í þrjá hópa eftir áhættustigi; lágáhættuæxli, æxli af miðlungsáhættu og hááhættuæxli. Æxli með Gleason-gráðu ≤ 6 , PSA-gildi <10 ng/mL og klíníska stigun T1c-T2a eru skilgreind sem lágáhættuæxli. Æxli með Gleason-gráðu 7, PSA 10-20 ng/mL og klíníska stigun T2b eru skilgreind sem æxli af miðlungsáhættu. Æxli með Gleason-gráðu 8-10 og PSA >20 ng/mL og klíníska stigun T2c-T3a eru skilgreind sem hááhættuæxli [37].

1.1.7 Meðferð

Meðferðarmöguleikar við staðbundnu krabbameini í blöðruhálskirtli eru virkt eftirlit (e. active surveillance), vöktuð bið (e. watchful waiting), ytri geislameðferð (e. external beam radiation), innri geislameðferð (e. brachytherapy) og brottnám blöðruhálskirtils (e. radical prostatectomy) [34]. Fáar slembnar íhlutunarrannsóknir (e. randomized clinical trials) hafa verið gerðar á samanburði ofangreinda meðferðarmöguleika en hafa má stóran gagnagrunn til hliðsjónar við ákvörðun á meðferð [38] sem tekur þá mið af áhættustigi æxlisins, lífslíkum, aldri og undirliggjandi sjúkdómum sjúklings [34].

Ef sjúklingur greinist með lágáhættuæxli, sem er umfangslítið og hefur litla áhættu á að dreifa sér, kemur til greina að beita virku eftirliti (e. active surveillance). Það felur í sér reglubundnar PSA-mælingar, endaparmsþreifingu og endurteknar sýnatökur úr kirtlinum ef við á [39]. Markmiðið hér er að minnka líkur á ofmeðhöndlun sjúkdómsins hjá sjúklingum með lággráðuæxli en hafa samt möguleikann á að grípa í taumana ef sjúkdómurinn ágerist [4, 40].

Vöktuð bið (e. watchful waiting) er svo aftur annars konar eftirlit með sjúklingi þar sem aðeins einkenni eru meðhöndluð en markmiðið er ekki að lækna sjúkdóminn. Röksemdin fyrir því að beita þessari aðferð er meðal annars sú að krabbamein í BHK er lengi að þroskast og greinist aðallega meðal aldara karlmannna, sem hafa jafnvel aðra sjúkdóma fyrir, og myndu ef til vill deyja af öðrum orsökum en krabbameininu [41]. Vaktaðri bið er því einkum beitt á sjúklinga sem eru háaldraðir, hafa útbreiddan sjúkdóm og/eða stuttar lífslíkur þar sem lífsgæði sjúklings, þau ár sem hann á eftir ólífuð, eru metin hærra en ávinningur sem kynni að hljóta af inngripi [34, 42].

Annar valkostur er geislameðferð með eða án hormónahvarfsmeðferðar (e. androgen deprivation therapy). Svokölluð ytri geislameðferð felst í því að beita geislun á blöðruhálskirtilinn þar sem markmiðið er að drepa krabbameinsfrumurnar í æxlinu en takmarka um leið skaða á aðliggjandi vefi. Þegar geislunarskammtur er ákvarðaður þarf því að taka mið af rúmmáli og dreifingu æxlisins sem og vefsins umhverfis kirtilinn [43, 44]. Svokölluð innri geislameðferð felst í því að koma geislavirkum efnum fyrir í blöðruhálskirtlinum með svokallaðri ómstýrðri nálgun um endaparm (e. transrectal ultrasound, TRUS) [45].

Að síðustu kemur til greina að fjarlægja blöðruhálskirtilinn með skurðaðgerð.

Ef menn eru með útbreiddan sjúkdóm þá er hann ekki læknanlegur. Þá kemur til greina að veita þeim krabbameinslyfjameðferð eða hormónahvarfsmeðferð (e. androgen deprivation therapy) sem felst í því að lækka gildi kynhormónsins testósteróns í blóði, þar sem krabbameinsfrumurnar í BHK þrífast meðal annars á því [46].

1.1.8 Horfur

Horfur sjúklings til tíu ára eru meðal annars metnar út frá aldri hans, þroskunargráðu (Gleason-gráðu) krabbameinsins og útbreiðslu þess sem og fjölda annarra sjúkdóma sem kunna að hrjá hann. Rannsóknir sýna að fyrstu tíu árin eftir greiningu eru menn, með vel þroskað og meinaflítt krabbamein, líklegri til að deyja af öðrum orsökum en krabbameininu [3, 47].

1.2 Brottnám blöðruhálskirtils

1.2.1 Aðgerð

Meginmarkmið með brottnámsaðgerð á blöðruhálskirtli, vegna krabbameins, er að útrýma sjúkdómnum og er því aðeins ráðist í aðgerð ef sjúklingur er talinn vera með læknanlegt mein. Því er aðallega um að ræða sjúklinga með staðbundið krabbamein í kirtlinum (stig cT1-cT3) og lífslíkur hærrí en tíu ár [4, 48]. Í aðgerðinni er allur blöðruhálskirtillinn fjarlægður ásamt sáðblöðrum og, í sumum tilfellum, nálægum eitlum [34].

Skurðlæknirinn Theodor Billroth var fyrstu manna til að fjarlægja hluta af blöðruhálskirtlinum með skurðaðgerð en það var árið 1867 í Vínarborg, Austurríki. Tæplega fjörutíu árum síðar, eða árið 1904, tókst bandaríska skurðlækninum Hugh Young að fjarlægja allan kirtilinn í heild sinni og markaði það ný skil í sögu þvagfæraskurðlækninga [49]. Á þessum tíma tíðkaðist að fjarlægja blöðruhálskirtilinn um skurð á spönginni (e. perineum) en fyrsta aðgerðin um skurð á kvið (e. retropubic approach) var framkvæmd af bandaríska skurðlækninum Terence Millin, árið 1947 [50]. Árið 1991 kom ný tækni fram á sjónarsviðið, sem markaði nýtt upphaf í brottnámsaðgerðum á BHK, en það var svokölluð holsjártækni (e. laparoscopic technique) og var það þýski skurðlæknirinn Schuessler sem kynnti hana til leiks [51]. Sú tækni hélt áfram að þróast og árið 2000 framkvæmdi bandaríski skurðlæknirinn Mani Menon fyrstu aðgerðina með svokölluðum aðgerðarþjarka (e. robot) [52-54] sem er nú víða um heim orðin staðalaðferðin við brottnám á BHK [34, 55].

1.2.2 Brottnám blöðruhálskirtils með aðgerðarþjarki

Fyrsta skurðaðgerðin með aðgerðarþjarka var framkvæmd í taugaskurðlækningum árið 1985 og náði þessi tækni í framhaldi til þvagfæraskurðlækninga (1988), bæklunarskurðlækninga (1992) og kvensjúkdómalækninga (1998) [56]. Tæknin tók stöðugri þróun fram til ársins 2000 þegar aðgerðarþjarkurinn *The Da Vinci* var kynntur til sögunnar en hann var fyrsti aðgerðarþjarkurinn sem skurðlæknir gat stjórnað frá stjórnborði fjarri skurðborðinu [57]. Frumgerðin var upphaflega hönnuð fyrir hernað til að geta veitt særðum hermönnum umönnun strax á vígvellinum frá fjarlægri skurðstöð [58].

Fyrsta brottnámsaðgerðin á BHK með aðgerðarþjarka var framkvæmd í Frankfurt, árið 2000, af skurðlæknum, sem skorti reynslu af holsjártækni, og notuðust þeir því við tækni sem svipar til opinnar aðgerðar [59]. Í Bandaríkjunum voru fyrstu 22 aðgerðirnar framkvæmdar á Vattikuti stofnun þvagfæraskurðlækninga, undir stjórn Mani Menon, þar sem notast var við svokallaða Montsouris tækni [60]. Eftir að hafa öðlast meiri færni á aðgerðarþjarkinum þróðu skurðlæknarnir með sér nýja tækni sem þeir nefndu *The Vattikuti Institute prostatectomy (VIP)*. Reyndist sú aðferð nákvæmari og öruggari en fyrri aðferðir og er hún nú algengasta aðferðin sem notuð er í dag [61]. Í framhaldi af þessu var aukinni athygli beint að varðveislu taugaknippa umhverfis BHK og árið 2005 voru umbætur á Vattikuti aðferðinni

kynntar til sögunnar. Þær fólust meðal annars í því að varðveita himnuna sem umlykur kirtilinn (e. prostatic fascia) sem gerir skurðlækninum kleift að hlífa taugavefnum og minnka þar með líkur á getuleysi sjúklings eftir aðgerð [62].

Í dag eru yfir 3600 da Vinci aðgerðarþjarkar í notkun í heiminum í yfir 70 löndum og gerðar eru um 650.000 aðgerðir árlega [63]. Í upphafi árs 2015 festi Landspítalinn kaup á slíkum aðgerðarþjarki og hefur hann síðan þá verið notaður í allar brottnámsaðgerðir á blöðruhálskirtlinum hér á landi.

Aðgerðarþjarkurinn samanstendur af tveimur meginþáttum: skurðstöð (e. surgical cart) og stjórnstöð skurðlæknisins (e. surgeon's console). Skurðstöðin er á hjólum og er með fjóra, hreyfanlega arma sem tengjast sjúklingi um fjögur lítil göt, neðanvert á kvið. Tveir armanna hafa skurðáhöld til að framkvæma aðgerðina, einn geymir aðstoðaráhald og einn hefur áfasta myndavél. Stjórnstöðin inniheldur skjá með þrívíddarbúnaði, hand- og fótverk stjórnþæki og sæti fyrir skurðlækninn. Þegar skurðlæknirinn hreyfir stjórnþækin þá breytast hreyfingar hans í rafboð sem ferðast með streng í skurðstöðina og virkja arma hennar. Armarnir líkja þá fullkomnlega eftir hreyfingum skurðlæknisins og engin töf verður á þeim. Armarnir eru mun hreyfanlegri en úlnliður mannsins og allur skjálfti og óþarfa hreyfingar skurðlæknisins eru síaðar frá með sérstökum búnaði (e. tremor filter). Hægt er að stilla stærðarhlutfall hreyfinga læknisins og armanna, til dæmis með því að nota 3:1 hlutfall, þar sem fyrir hverja þrjá sentímetra sem læknirinn hreyfir stjórnþækin færast armarnir aðeins um einn sentímetar, en auk þess er hægt að stilla hraða armanna. Myndavélin sem skurðstöðin býr yfir samanstendur af tveimur aðskildum myndavélaálmum, ásamt ljósi, svo að þrívíddarsýn fæst fram. Myndin af aðgerðarsvæðinu birtist skurðlækninum á skjá í stjórnstöðinni en auk þess er henni varpað á skjá í skurðstofunni svo að aðstoðarlæknar og hjúkrunarfræðingar geti fylgst með aðgerðinni. Þrívíddarbúnaðurinn gerir það að verkum að aðstæður virðast afar raunverulegar fyrir skurðlækninn og gerir honum kleift að stækka myndina allt að 12-falt [58, 64, 65].

Kostir aðgerðarþjarkans umfram aðrar aðferðir eru til að mynda þrívíddarsjón, nákvæm og ótakmörkuð hreyfigeta skurðarmanna, stækkun á skjámynd og sjálftasía [53]. Rannsóknir sýna að auðveldara er að tileinka sér tæknina með aðgerðarþjarkanum en aðrar aðferðir sem notaðar eru við brottnám blöðruhálskirtils. Þá geta 40 tilfelli verið nægjanleg til að skurðlæknir öðlist fulla færni með aðgerðarþjarka miðað við 250-1000 tilfelli með opinni aðgerð og 200-750 tilfelli með hefðbundinni holsjáraðgerð [66]. Þegar holsjártækni er beitt, hvort sem um ræðir hefðbundna holsjáraðgerð eða aðgerð með aðgerðarþjarka, þá er þrýstingur í kviðarholi aukinn sem stuðlar að minni áhættu á innri áverkum, og þar með minni áhættu á blóðtapi í aðgerð [67].

Til galla aðgerðarþjarkans má nefna skort á snertisvörðun (e. tactile feedback) svo skurðlæknirinn hefur ekki tilfinningu fyrir viðnámi vefja sjúklingsins, erfitt er að breyta stöðu sjúklings þegar aðgerð er hafin og tækjabúnaður er afar umfangsmikill. Auk þess er aðgerðarþjarkurinn dýr og er það helsta fyrirstaða þess að heilbrigðisstofnanir tileinki sér þessa tækni [67]. Fyrir utan stofnkostnað búnaðarins ber að nefna kostnað við aukahluti og áhöld fyrir hverja aðgerð, sem og viðeigandi þjálfun fyrir lækna og hjúkrunarfræðinga [68].

1.2.3 Fylgikvillar

Fylgikvillar, eða vandamál, sem geta komið upp í aðgerð (e. intra- and peri-operative complications) eru meðal annars leki um anastómósu (e. anastomotic leak), garnastífla (e. ileus), djúpvænusegi, líffæraskaði, blæðingar og sýkingar [34].

Helstu fylgikvillar eftir aðgerð (e. post-operative complications) eru þvagleki (e. incontinence) og getuleysi (e. impotence). Þvaglekann má rekja til skaða sem getur orðið á innri þvaglokunni (e. urinary sphincter) þegar blöðruhálskirtillinn er fjarlægður. Nýlegar rannsóknir hafa sýnt fram á mikilvægi þess að varðveita blöðruhálsinn og hámarka lengd þvagrásar til að takmarka þvagleka eftir aðgerð [69]. Þvaglekinn batnar venjulega með tímanum og hafa rannsóknir sýnt að ef menn gera grindarbotnsæfingar eftir aðgerð ná þeir fyrr bata af þvagleka [70]. Getuleysið má rekja til þess að skemmdir geta orðið á ristaugum, sem liggja beggja vegna við blöðruhálskirtilinn, þegar kirtillinn er fjarlægður. Hægt er að framkvæma svokallaða taugasparandi aðgerð (e. nerve sparing radical prostatectomy) til að minnka líkur á getuleysi, og hafa rannsóknir sýnt góðan árangur af þeim, sérstaklega í yngri mönnum [71].

Dæmi um síðkomna fylgikvilla eru blöðruhálsþröng (e. urethral stricture), sem orsakast af þrengslum í nýju mótum þvagrásar, og kviðslit (e. hernia), sem ýmist getur orðið í skurði (e. incisional hernia) eða í nára (e. inguinal hernia) [72, 73]. Væga blöðruhálsþröng má laga með minniháttar inngripi, þar sem blöðruhálsinn er víkkaður út, en ef þrengslin eru mjög þétt getur þurft að nota hníf til að skera á þau (e. endoscopic incision) [74]. Kviðslit eru oftast lagfærð með aðgerð [75].

1.3 Markmið rannsókna

Markmið þessarar rannsóknar var að bera saman árangur brottnámsaðgerða á blöðruhálskirtli annars vegar með opinni aðgerð (e. open radical prostatectomy, ORP) og hins vegar með aðgerðarþjarki (e. robotically assisted laparoscopic prostatectomy, RALP) hér á landi, árin 2013-2015. Árangurinn var skoðaður með tilliti til aðgerðartíma, blóðtaps í aðgerð, legutíma, þvagleggstíma, krabbameinsniðurstaðna, fylgikvilla, þvagleka og getuleysis.

2 Efni og aðferðir

2.1 Þýði og skráðar breytur

Rannsóknin var afturskyggn og tók til allra sjúklinga sem gengust undir brottnámsaðgerð á BHK með ORP árin 2013-2014 og RALP árið 2015. Alls framkvæmdu fimm skurðlæknar ORP-aðgerðirnar en aðeins tveir skurðlæknar RALP-aðgerðirnar. Notast var við sjúkrarskrárkerfi Landspítala (LSH), Læknastöðvarinnar í Glæsibæ og Domus Medica. Upplýsingum um sjúklinga var safnað úr sjúkraskráum þeirra, þ.e. úr innlagnarskrám, aðgerðarlýsingum, göngudeildarnótum lækna, nótum hjúkrunarfræðinga, svæfingarskýrslum og vefjasvörum (PAD).

Eftirtaldar eru helstu breytur sem voru skráðar: Aldur við greiningu, BMI, ASA-flokkun, PSA við greiningu, Gleason-gráða fyrir aðgerð, klínísk stígun fyrir aðgerð (cT), risgeta fyrir aðgerð í RALP-hópnum (IIEF-5-skor), aðgerðardagur, aðgerðartími, blæðing í aðgerð, eitlataka, legudagar, þvagleggstími, meinafræðileg stígun æxlis (pT), fjöldi jákvæðra eitla, tíðni jákvæðra skurðbrúna, PSA eftir aðgerð, snemmkomnir fylgikvillar (í aðgerð og innan 30 daga frá aðgerð) og síðkomnir fylgikvillar (eftir 30 daga frá aðgerð).

2.2 Skilgreiningar

2.2.1 Stígun æxlis

Notast var við TNM-stígunarkerfið við skráningu á stígun æxlis [37]. Upplýsingar um klíníska stígun æxlis (cT-stig) voru fengnar úr niðurstöðum sýnataka og upplýsingar um meinafræðilega stígun æxlis (pT-stig) voru fengnar úr niðurstöðum vefjarannsóknar eftir brottnám blöðruhálskirtils. Fæstir sjúklinga höfðu farið í tölvusneiðmyndartöku eða segulómun fyrir aðgerð svo að ekki voru nægjanlegar upplýsingar um eitla fyrir aðgerð. Ef eitlar voru fjarlægðir fengust hins vegar upplýsingar úr vefjasvari um fjölda þeirra og hvort þeir reyndust jákvæðir eða neikvæðir.

2.2.2 Fylgikvillar

Fylgikvillar voru flokkaðir eftir Clavien-Dindo flokkunarkerfinu eftir alvarleika (1-5) eða hversu inngripsmikla meðferð þurfti. Þá voru fylgikvillar með Clavien-einkunn <3 skilgreindir sem minniháttar fylgikvillar og fylgikvillar með Clavien-einkunn ≥3 skilgreindir sem meiriháttar fylgikvillar [76].

2.2.3 Þvagleki og getuleysi

Þvagleki var flokkaður á eftirfarandi hátt: 0: lítill sem enginn leki eða leki við hósta/hnerra (0-1 bindi), 1: lítilsháttar leki (1-2 bindi á dag), 2: frekar mikill leki (2-3 bindi á dag), 3: mikill leki (>3 bindi á dag). Bati af þvagleka var skilgreindur sem notkun 0-1 þvaglekabindis á dag.

Áður en sjúklingar í RALP-hópnum gengust undir aðgerð svöruðu þeir svokölluðum IIEF-spurningalista (e. International Index of Erectile Function Questionnaire) sem mat risgetu þeirra fyrir aðgerð. Fengu þeir þá einkunn á bilinu 0-25 þar sem 1-5: Afar slæm risgeta, 6-10: Meðalslæm risgeta, 11-15: Frekar slæm risgeta, 16-20: Væg skerðing á risgetu og 21-25: Engin skerðing á risgetu. Engar upplýsingar voru til um risgetu fyrir aðgerð í ORP-hópnum.

Upplýsingar um risgetu sjúklinga eftir aðgerð voru flokkaðar eftir skalanum Erectile Hardness Grading Scale (EHGS) þar sem 1: stækkun á lim en ekki stinning, 2: fylling en dugar ekki til samfara, 3: fylling sem dugar til samfara og 4: full risgeta. 0 var þá skilgreint sem ekkert ris [77]. Risgeta eftir aðgerð var aðeins skoðuð hjá RALP-hópnum, annars vegar án notkunar stinningarlyfja og hins vegar með notkun stinningarlyfja, en ekki hjá ORP-hópnum vegna skorts á upplýsingum um risgetu fyrir aðgerð.

2.3 Úrvinnsla gagna

Gögnum var safnað og þau skráð í Microsoft Excel. Tölfræðiúrvinnslan fór einnig að mestu leyti fram þar en einnig var notast við tölfræðiforritið R. Til að reikna P-gildi var notast við T-próf, Chi-kvaðrat-próf og Fisher-Exact-próf.

2.4 Leyfi

Við upphaf rannsóknar lágu fyrir leyfi frá Vísindasiðanefnd Landspítalans og Persónuvernd. Auk þess hafði lækningaforstjóri LSH heimilað aðgang að sjúkraskrá.

3 Niðurstöður

3.1 Sjúklingar

Á þeim þremur árum sem rannsóknin náði yfir gengust 143 sjúklingar undir blöðruhálskítillsbrotnám vegna krabbameins í blöðruhálskirtli, þar af 80 með ORP (2013-2014) og 63 með RALP (2015). Hóparnir voru sambærilegir með tilliti til aldurs, BMI, heilsufars (ASA-flokkunar), PSA fyrir aðgerð, Gleason gráðu fyrir aðgerð, klínískrar stigunar, stærðar blöðruhálskirtils og tíðni jákvæðra skurðbrúna. Marktækur munur reyndist á meinafræðilegri stigun æxla ($P = 0,04$) (sjá töflu 1).

Tafla 1: Sjúklingahópur

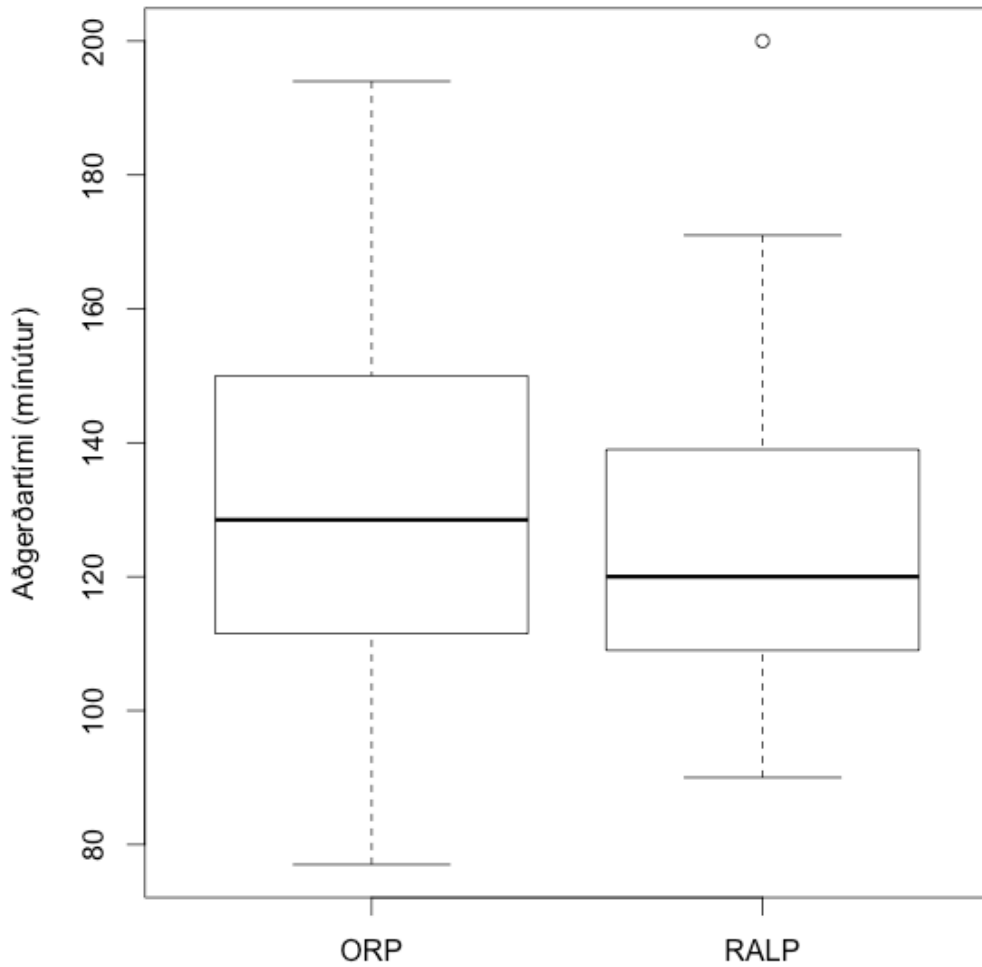
	ORP	RALP	P-gildi
Fjöldi sjúklinga	80	63	
Yngsti sjúklingur	42	42	
Elsti sjúklingur	75	73	
Meðalaldur (\pm staðalfrávik), ár	62 (± 7)	63 (± 7)	0,48
BMI, meðaltal (\pm staðalfrávik), kg/m^2	28 (± 4)	27 (± 4)	0,33
PSA fyrir aðgerð, ng/mL			
Lægsta gildi	5	3	
Hæsta gildi	113	50	
Meðaltal (\pm staðalfrávik)	18 (± 18)	14 (± 9)	0,06
95% öryggisbil	14-22	11-16	
Miðgildi	12	11	
ASA flokkun, n (%)			0,66
1	17 (21)	17 (27)	
2	54 (68)	38 (60)	
3	9 (11)	8 (13)	
Gleason gráða fyrir aðgerð, n (%)			0,94
6	31 (39)	23 (37)	
7	37 (46)	31 (49)	
8-10	12 (15)	9 (14)	
Klínísk stigun, n (%)			0,56
cT1	53 (66)	41 (65)	
cT2	20 (25)	19 (30)	
cT3	7 (9)	3 (5)	
Stærð blöðruhálskirtils (skv. ómun), mL*			
Meðaltal (\pm staðalfrávik)	53 (± 30)	44 (± 23)	0,06
Meinafræðileg stigun, n (%)**			0,04
pT2	41 (52)	46 (73)	
pT3	38 (48)	17 (27)	
Tíðni jákvæðra skurðbrúna			
Heildartíðni, n (%)	32 (41)	19 (30)	0,42
Lagskipt tíðni eftir meinafr. stigun, n (%)			0,08
Hjá pT2 æxlum	9 (22)	10 (22)	
Hjá pT3 æxlum	23 (61)	9 (53)	

*Aðeins gögn frá 70 ORP og 59 RALP (skráningu ábótavant)

**Einn sjúklingur í ORP hópnun var T0

3.2 Aðgerð

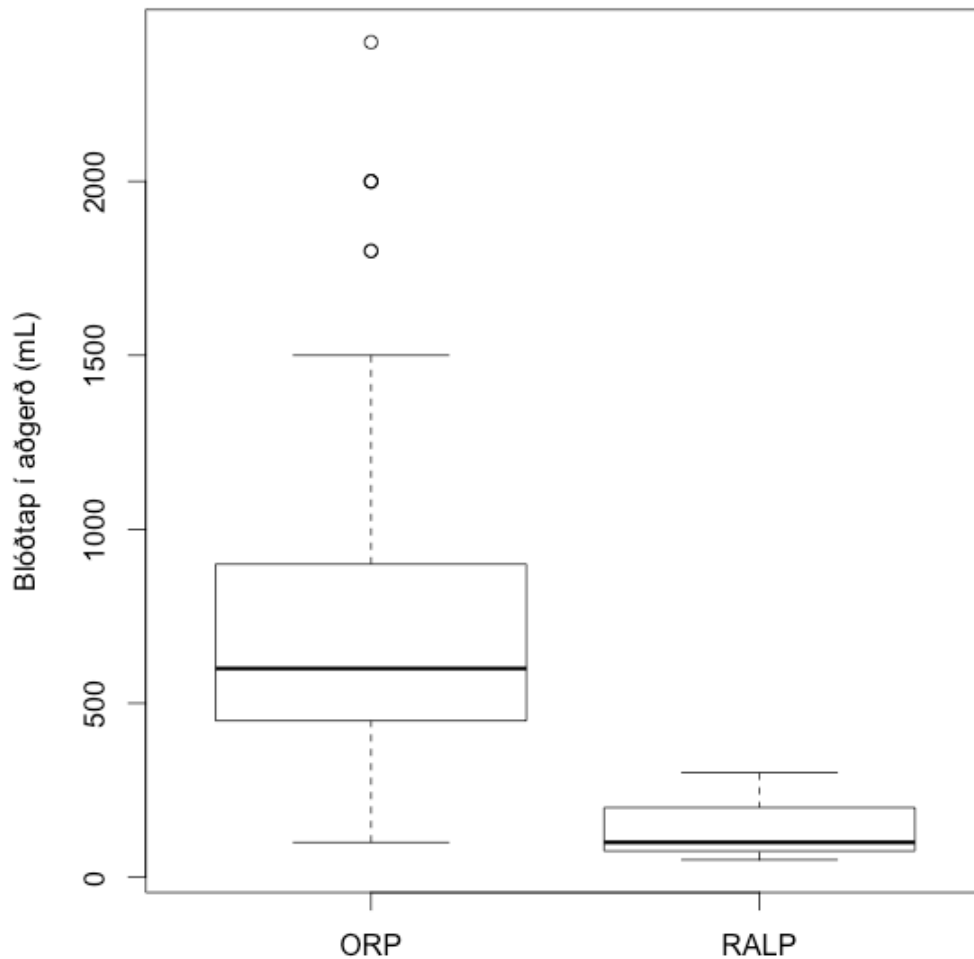
Allar aðgerðir voru framkvæmdar á skurðeild Landspítala (LSH). Miðgildi aðgerðartíma var 129 mínútur í ORP og 120 mínútur í RALP ($P=0,12$) (sjá mynd 1).



Mynd 1: Aðgerðartími

Kassarit sem sýnir samanburð á aðgerðartíma í ORP og RALP ($P=0,12$).

Miðgildi blóðtaps í aðgerð var 600 mL í ORP (bil: 100-2400 mL) og 100 mL í RALP (bil: 50-300 mL) ($P < 0,0001$) (sjá mynd 2).

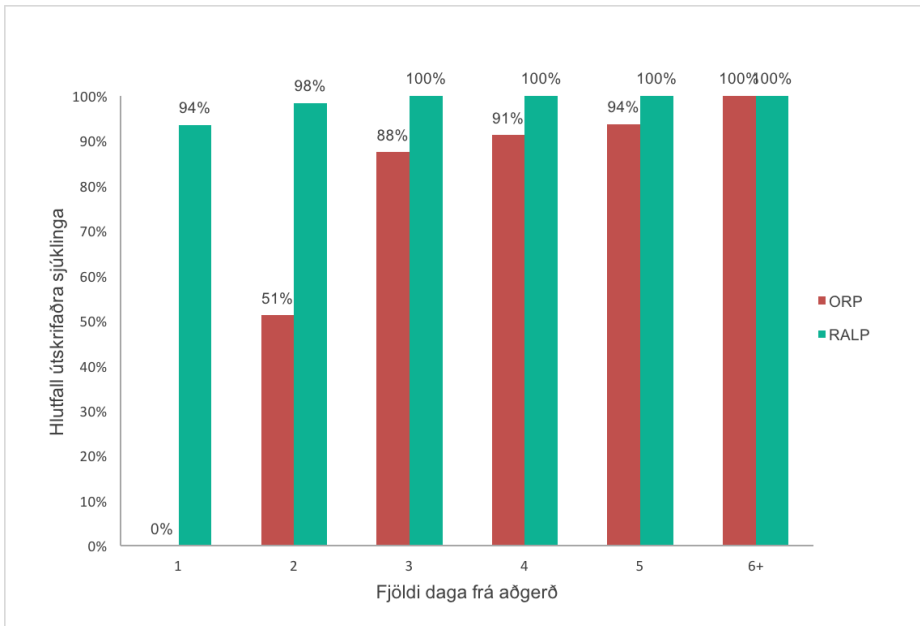


Mynd 2: Blóðtap í aðgerð

Kassarit sem sýnir samanburð á blóðtapi í ORP- og RALP- aðgerðum ($P < 0,0001$).

3.3 Umönnun eftir aðgerð

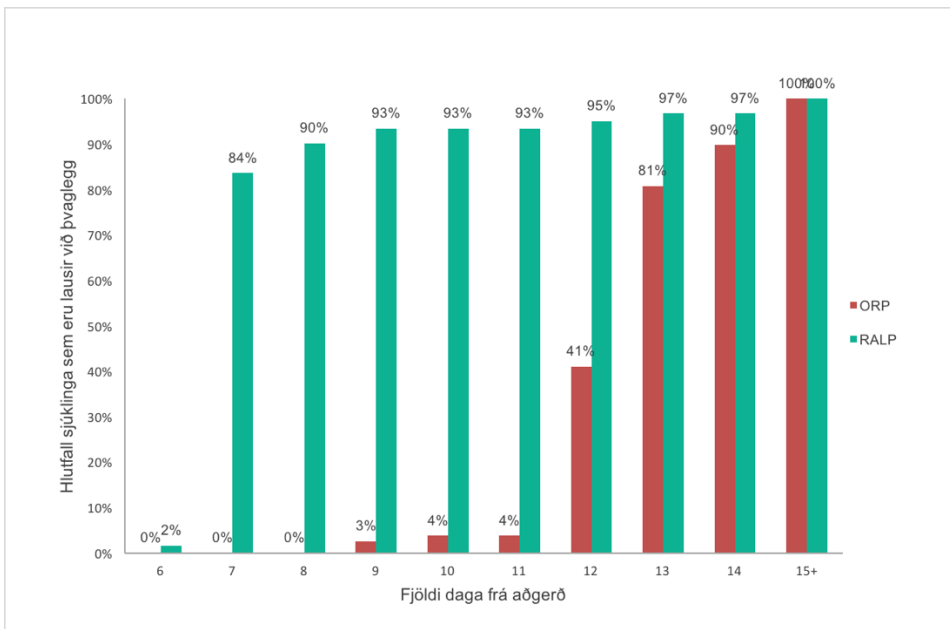
Miðgildi legutíma sjúklinga eftir aðgerð var tveir dagar eftir ORP (bil: 2-12) en einn dagur eftir RALP (bil: 1-3) ($p < 0,0001$). Samkvæmt mynd 3 voru 94% sjúklinga í RALP-hópnum farnir heim daginn eftir aðgerð og 94% sjúklinga í ORP-hópnum voru farnir heim fimm dögum eftir aðgerð. Ekkert dauðsfall átti sér stað innan 30 daga frá aðgerð (0%) en einn sjúklingur, sem gekkst undir opna aðgerð árið 2014, lést 16 mánuðum síðar vegna fjarmeinvarpa frá krabbameininu.



Mynd 3: Legutími

Súlurit sem sýnir hversu hátt hlutfall sjúklinga voru útskrifaðir eftir fjölda daga frá aðgerð.

Miðgildi þvagleggstíma eftir aðgerð var 13 dagar eftir ORP (bil: 9-27) og 7 dagar eftir RALP (bil: 6-17) ($p < 0,0001$). Samkvæmt mynd 4 voru 90% sjúklinga í RALP-hópnum lausir við þvaglegg 8 dögum eftir aðgerð og 90% sjúklinga í ORP-hópnum voru lausir við þvaglegg 14 dögum eftir aðgerð.

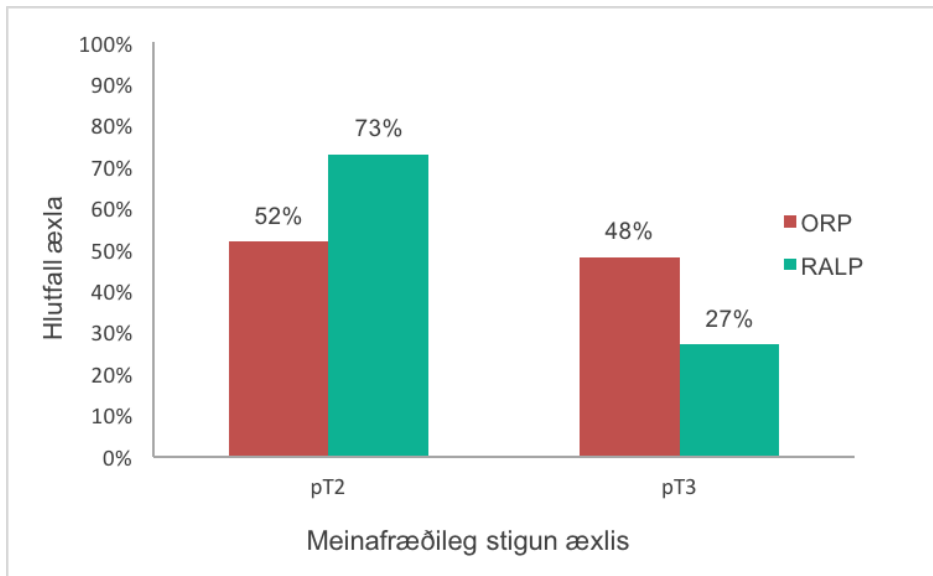


Mynd 4: Þvagleggstími

Súlurit sem sýnir hlutfall sjúklinga sem voru lausir við þvaglegg eftir fjölda daga frá aðgerð.

3.4 TNM-stig og æxlisvöxtur í skurðbrún

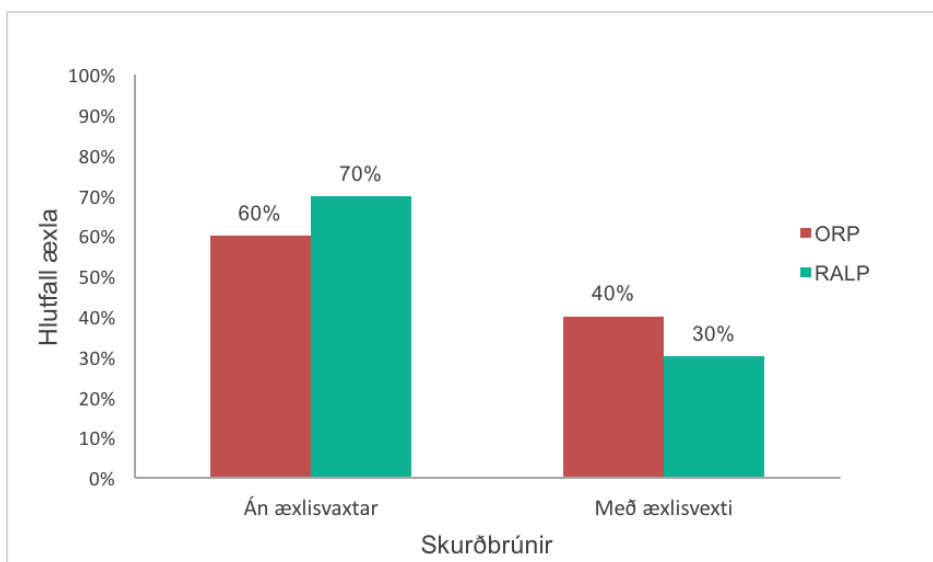
Niðurstöður úr vefjasvari (PAD) eftir aðgerð voru eftirfarandi: Fjöldi sjúklinga með staðbundið æxli (stig pT2) var 41 (52%) í ORP-hópnum og 45 (73%) í RALP-hópnum. Fjöldi sjúklinga með æxli vaxið út fyrir kirtilinn (stig pT3) í ORP-hópnum var 38 (48%) og 17 (27%) í RALP-hópnum. Enginn sjúklingur var með æxli vaxið inn í aðliggjandi líffæri (stig pT4) ($P=0,04$) (sjá mynd 5).



Mynd 5: Meinafræðileg stigun

Súlurit sem sýnir hlutfall æxla eftir meinafræðilegri stigun ($P=0,04$).

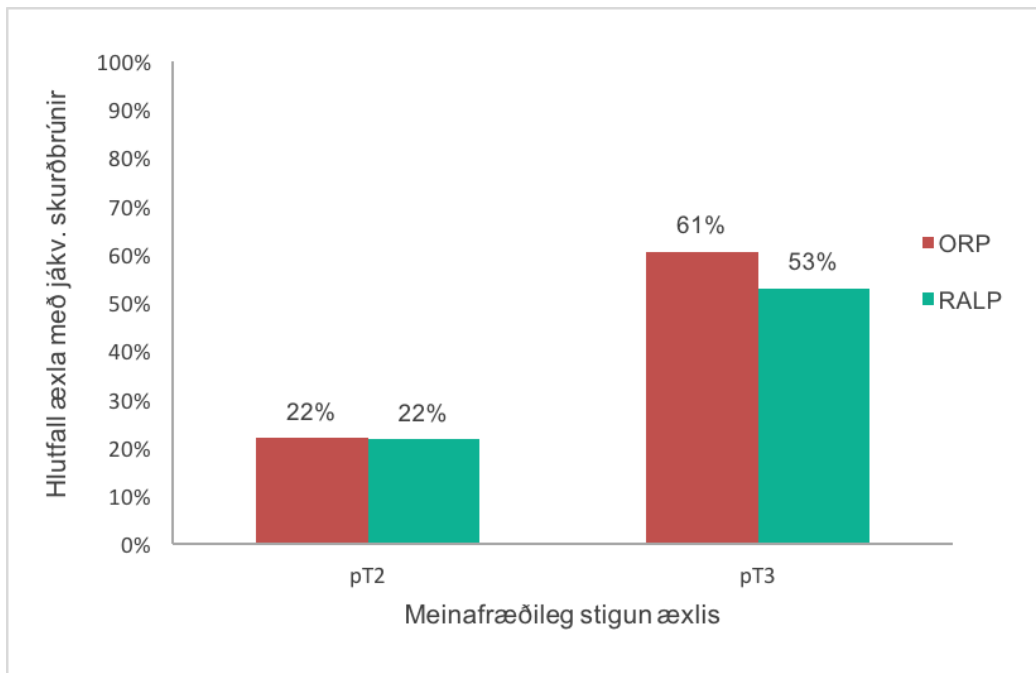
Heildarhlutfall sjúklinga sem reyndist vera með jákvæðar skurðbrúnir (e. positive surgical margins), þ.e. æxlisvöxt í skurðbrún, var 40% eftir ORP og 30% eftir RALP ($P=0,42$) (sjá mynd 6).



Mynd 6: Staða skurðbrúna

Súlurit sem sýnir hlutfall æxla eftir því hvort skurðbrúnir voru með eða án æxlisvaxtar ($P=0,42$).

Hlutfall pT2-æxla sem var með jákvæðar skurðbrúnir var 22% í báðum hópum. Í pT3-æxlum var hlutfallið 61% í ORP-hópnum og 53% í RALP-hópnum (P=0,08) (Sjá mynd 7).



Mynd 7: Jákvæðar skurðbrúnir eftir meinafræðilegri stigun æxlis

Súlurit sem sýnir hlutfall æxla með jákvæðar skurðbrúnir, lagskipt eftir meinafræðilegri stigun æxlis (P=0,08).

3.5 Fylgikvillar og enduraðgerðir

Tíðni snemmkominna fylgikvilla (<30 daga frá aðgerð) var 30,0% eftir ORP og 12,7% eftir RALP (P=0,014). Þá voru 16% með minniháttar fylgikvilla (Clavien<3) eftir ORP og 11% eftir RALP. Þeir sem fengu meiriháttar fylgikvilla (Clavien≥3) voru 11 (14%) eftir ORP og 1 (2%) eftir RALP (P=0,09). Algengasta tegund snemmkominna fylgikvilla eftir ORP voru sýkingar en 16% sjúklinga fékk skurðsárasýkingu, þar af 10% minniháttar sýkingu (Clavien<3) og 6% meiriháttar sýkingu (Clavien≥3). Einn sjúklingur (2%) fékk yfirborðssýkingu í skurðsár eftir RALP (P=0,004). Tíðni þvagfærasýkinga var 15% eftir ORP og 8% eftir RALP (P=0,298). Þörf var á enduraðgerð vegna blæðingar á aðgerðarstað hjá einum einstakling í hvorum hópi en aðra snemmkomna fylgikvilla má sjá í töflu 2.

Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk síðkominn fylgikvilla (>30 daga frá aðgerð) var 12 (15%) eftir ORP og tveir (3%) eftir RALP. Fjöldi sjúklinga sem fór í enduraðgerð vegna blöðruhálsþrengsla var fjórir (5%) eftir ORP og einn (2%) eftir RALP. Samtals fóru þrjár sjúklingar í enduraðgerð vegna kviðslits eftir ORP, þar af tveir (3%) vegna kviðslits skurði og einn (1%) vegna kviðslits í nára. Enginn fór í enduraðgerð vegna kviðslits eftir RALP á eftirfylgdartímanum.

Tafla 2: Snemmkomnir fylgikvillar

Snemmkomnir fylgikvillar (<30 daga frá aðgerð) flokkaðir eftir Clavien-Dindo flokkunarkerfinu.

Gildin sýna fjölda sjúklinga sem hlutu viðkomandi fylgikvilla og hlutfall af heildarfjölda sjúklinga innan sviga (n=80 fyrir ORP og n=63 fyrir RALP).

Heildarfjöldi sjúklinga	ORP			RALP		
	80			63		
	Heildar- fjöldi n (%)	Minniháttar fylgikvillar* n (%)	Meiriháttar fylgikvillar* n (%)	Heildar- fjöldi n (%)	Minniháttar fylgikvillar* n (%)	Meiriháttar fylgikvillar* n (%)
Snemmkomnir fylgikvillar (innan 30 daga)**	24 (30)	13 (16)	11 (14)	8 (13)	7 (11)	1 (2)
Sýkingar:						
Skurðsárasýking	13 (16)	8 (10)	5 (6)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Þvagfærasýking	12 (15)	12 (15)	0 (0)	5 (8)	5 (8)	0 (0)
Grafrarsöfnun í grindarholi	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grafrarsöfnun í pung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blæðingar:						
Blæðing á aðgerðarstað	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Blóðsegarek til lungna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Blóðsöfnun í skurðsári	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blóðsöfnun í grindarholi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (2)	1 (2)
Blóðsöfnun í síðum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Blæðing frá þvagrás	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rof í skurðsári	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vökväsöfnun:						
Þvagleki í kviðarhol	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Samsöfnun sogæðavökva í kviðarholi	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Þvag-/kynfæri:						
Blöðruhálsþröng	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bólga í eistnalýppum	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Meltingarvegur:						
Rífa í endaparmi í aðgerð	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Garnastífla	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*) Clavien-Dindo flokkun: <3 = Minniháttar fylgikvillar ; ≥3 = Meiriháttar fylgikvillar

***) Hver sjúklingur telur aðeins einu sinni

Tafla 3: Síðkomnir fylgikvillar

Síðkomnir fylgikvillar (>30 daga frá aðgerð) flokkaðir eftir Clavien-Dindo flokkunarkerfinu. Gildin sýna fjölda sjúklinga sem hlutu viðkomandi fylgikvilla og hlutfall af heildarfjölda sjúklinga innan sviga (n=80 fyrir ORP og n=63 fyrir RALP).

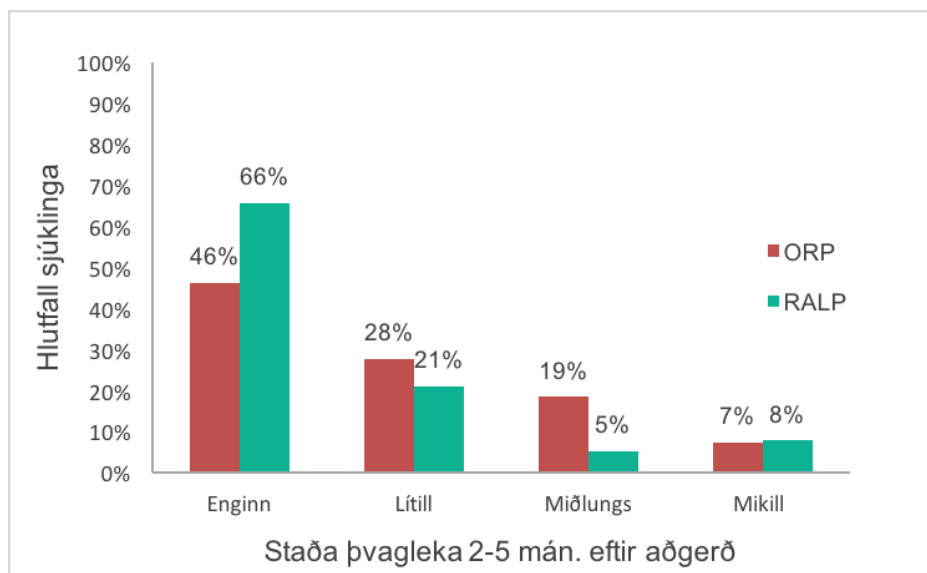
Heildarfjöldi sjúklinga	ORP			RALP		
	80			63		
	Heildar- fjöldi n (%)	Minniháttar fylgikvillar* n (%)	Meiriháttar fylgikvillar* n (%)	Heildar- fjöldi n (%)	Minniháttar fylgikvillar* n (%)	Meiriháttar fylgikvillar* n (%)
Síðkomnir fylgikvillar (eftir 30 daga)**	12 (15)	4 (5)	8 (10)	2 (3)	1 (2)	1 (2)
Sýkingar:						
Skurðsárasýking	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Þvagfærasýking	3 (4)	3 (4)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Þvag-/kynfæri:						
Blöðruhálsþröng	4 (5)	0 (0)	4 (5)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Krónískir verkir í spöng	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kviðslit:						
Kviðslit í skurði	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kviðslit í nára	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*) Clavien-Dindo flokkun: <3 = Minniháttar fylgikvillar ; ≥3 = Meiriháttar fylgikvillar

**) Hver sjúklingur telur aðeins einu sinni

3.6 Þvagleki og getuleysi

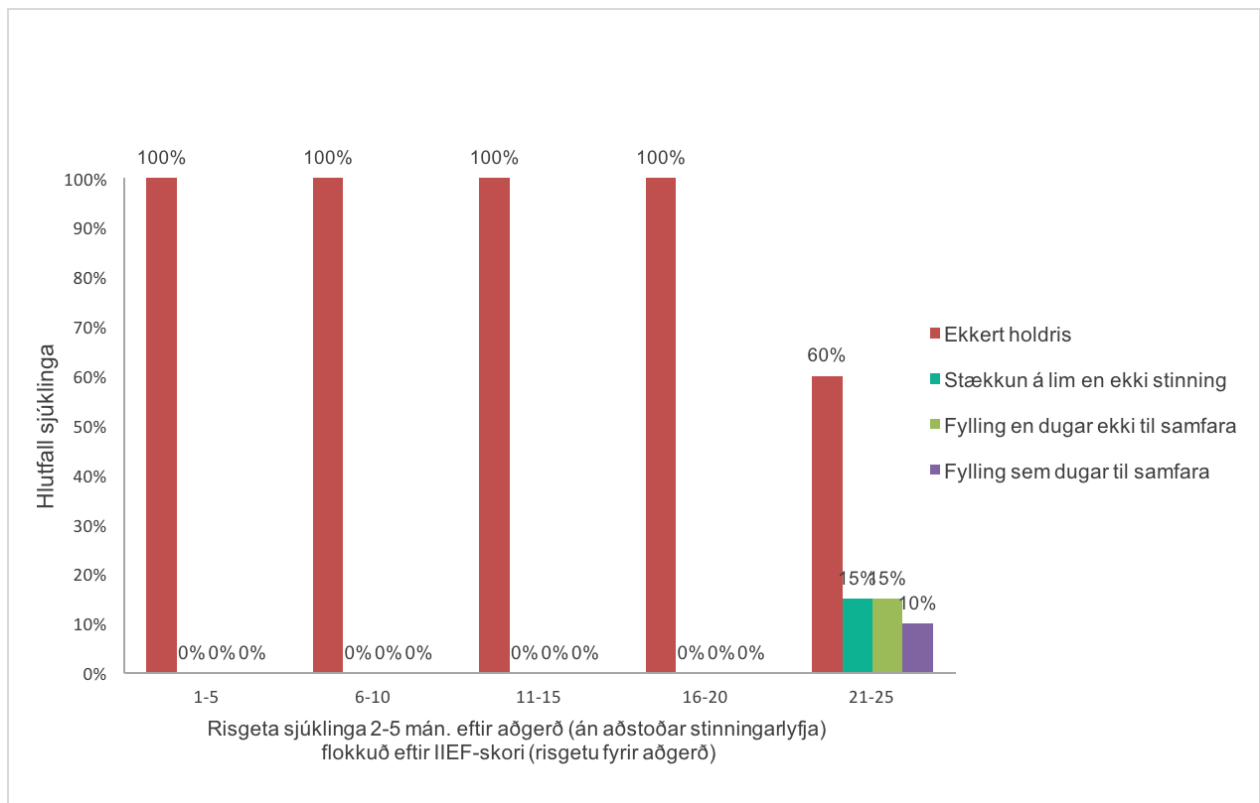
Hlutfall þeirra sjúklinga sem voru lausir við þvagleka, 2-5 mánuðum eftir aðgerð, var 46% í ORP-hópnum og 66% í RALP-hópnum (P=0,18) (sjá mynd 8).



Mynd 8: Þvagleki

Staða þvagleka hjá sjúklingum, 2-5 mánuðum eftir aðgerð.

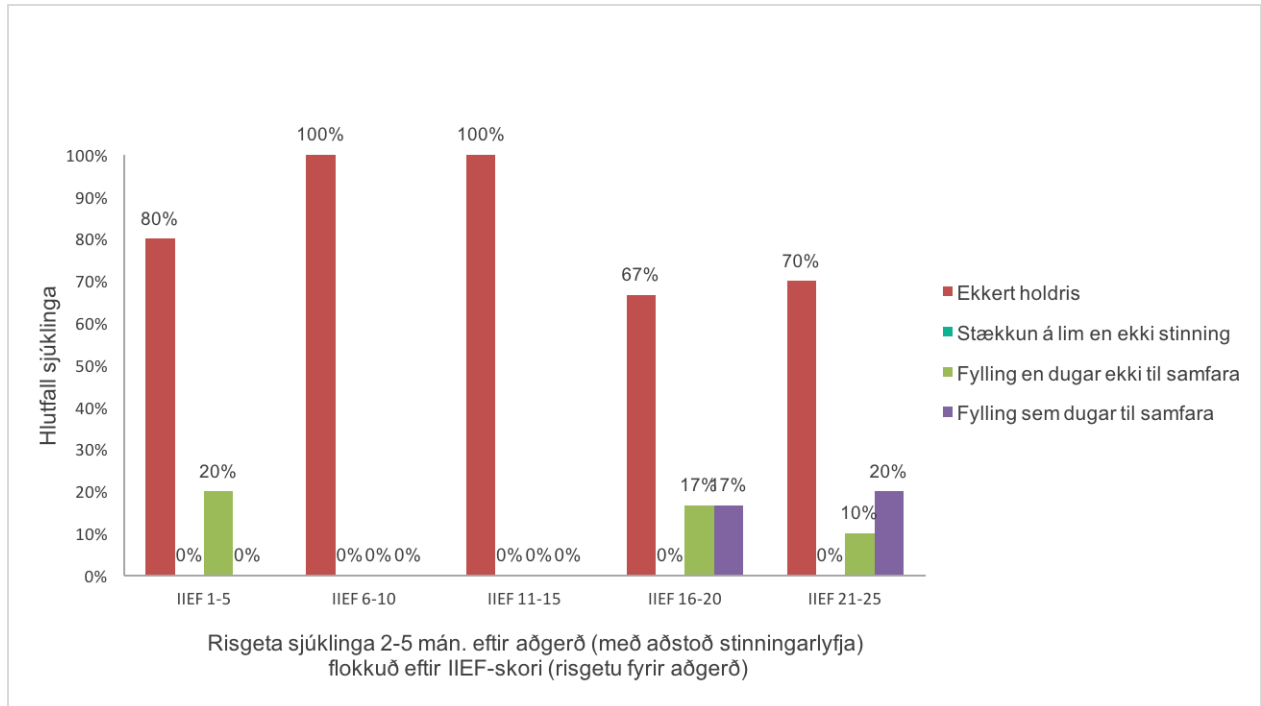
Einungis var hægt að meta risgetu sjúklinga eftir aðgerð í RALP-hópnum þar sem upplýsingar um risgetu sjúklinga í ORP-hópnum fyrir aðgerð lágu ekki fyrir. Mynd 9 sýnir risgetu sjúklinga í RALP-hópnum 2-5 mánuðum eftir aðgerð, án notkunar stinningarlyfja, þar sem sjúklingar eru flokkaðir eftir IIEF-skori (risgetu fyrir aðgerð). Af þeim sjúklingum sem ekki voru með neina skerðingu á risgetu fyrir aðgerð (IIEF 21-25) fundu 15% sjúklinga fyrir stækkun á lim en þó ekki stinningu, 15% sjúklinga fengu fyllingu sem dugði þó ekki til samfara og 10% sjúklinga fengu fyllingu sem dugði til samfara. Enginn sjúklingur með IIEF-skor lægra en 21 fékk stinningu 2-5 mánuðum eftir aðgerð.



Mynd 9: Risgeta 2-5 mánuðum eftir aðgerð (án stinningarlyfja)

Risgeta sjúklinga í RALP-hópnum, 2-5 mánuðum eftir aðgerð, án aðstoðar stinningarlyfja. Sjúklingar eru flokkaðir eftir IIEF-skori (risgetu fyrir aðgerð) þar sem 1-5: Afar slæm risgeta, 6-10: Meðalslæm risgeta, 11-15: Frekar slæm risgeta, 16-20: Væg skerðing á risgetu og 21-25: Engin skerðing á risgetu.

Mynd 10 sýnir risgetu sjúklinga í RALP-hópnum, 2-5 mánuðum eftir aðgerð, með aðstoð stinningarlyfja, þar sem sjúklingar eru flokkaðir eftir IIEF-skori (risgetu fyrir aðgerð). Af þeim sjúklingum sem ekki voru með neina skerðingu á risgetu fyrir aðgerð (IIEF 21-35) fengu 10% sjúklinga fyllingu sem dugði þó ekki til samfara og 20% fyllingu sem dugði til samfara. Af þeim sjúklingum sem voru með væga skerðingu á risgetu fyrir aðgerð (IIEF 16-20) fengu 17% fyllingu sem dugði þó ekki til samfara og 17% fengu fyllingu sem dugði til samfara. Af þeim sjúklingum sem voru með afar slæma risgetu fyrir aðgerð (IIEF 1-5) fengu um 20% sjúklinga fyllingu sem dugði þó ekki til samfara. Engir sjúklingar með IIEF-skor 6-15 fengu stinningu 2-5 mánuðum eftir aðgerð.



Mynd 10: Risgeta 2-5 mánuðum eftir aðgerð (með stinningarlyfjum)

Risgeta sjúklinga í RALP-hópnum, 2-5 mánuðum eftir aðgerð, með aðstoð stinningarlyfja. Sjúklingar eru flokkaðir eftir IIEF-skori (risgetu fyrir aðgerð) þar sem 1-5: Afar slæm risgeta, 6-10: Meðalslæm risgeta, 11-15: Frekar slæm risgeta, 16-20: Væg skerðing á risgetu og 21-25: Engin skerðing á risgetu.

4 Umræður

Helstu niðurstöður þessarar rannsóknar sýna betri árangur af brottnámsaðgerð BHK með aðgerðarþjarka, miðað við opna aðgerð, hvað varðar blóðtap í aðgerð, legutíma, þvagleggstíma og fylgikvilla. Krabbameinsleg útkoma eftir RALP var afar svipuð krabbameinslegri útkomu eftir ORP. Samræmist þetta erlendum rannsóknum [78].

4.1 Niðurstöður rannsókna

4.1.1 Sjúklingar

Sjúklingar, sem annars vegar gengust undir ORP og hins vegar RALP, voru sambærilegir að öllu leyti nema meinafræðilegri stigun æxli eftir aðgerð. Flestir sjúklinga í báðum hópum reyndust vera með staðbundið æxli (stig pT2) og þegar hóparnir voru bornir saman þá reyndust marktækt fleiri í RALP-hópnum vera með staðbundið æxli. Þá er spurning hvort tilkoma aðgerðarþjarkans hafi valdið því að sjúklingar voru teknir fyrr inn í aðgerð en tíðkaðist í opinni aðgerð. Bilið á PSA-mælingum var afar breitt í ORP-hópnum, eða frá 5-113 ng/mL, og gæti það haldist í hendur við að fleiri í þeim hópi vorum með æxli vaxið út fyrir kirtilinn (stig pT3).

4.1.2 Aðgerð

Aðgerðartími var svipaður í báðum hópum, ORP og RALP, og er það áhugavert að því leyti að svo virðist sem ekkert lærdómskúrvu-tímabil hafi átt sér stað í RALP-aðgerðunum. Dreifni aðgerðatímans var meiri í ORP-hópnum, sem gæti skýrst af því að opnu aðgerðirnar voru framkvæmdar af fimm skurðlæknum, en aðeins tveir skurðlæknar framkvæmdu RALP-aðgerðirnar. Þeir síðarnefndu hafa eflaust þjálfast í aðgerðinni á tímabilinu og meiri samkvæmni því átt sér stað í aðgerðartækni og -tíma.

Blóðtap var mun minna í RALP miðað við ORP og samræmist það erlendum rannsóknum [78]. Það skýrist meðal annars af minna inngripi og meiri nákvæmni með RALP-tækninni sem minnkar líkur á æðarofi.

4.1.3 Umönnun eftir aðgerð

Í heildina litið var legutími talsvert styttri í RALP-hópnum, miðað við ORP-hópinn, og helst það vafalaust í hendur við minna inngrip og minna blóðtap í aðgerð með aðgerðarþjarkanum.

Þvagleggstími var að jafnaði tvöfalt styttri hjá RALP-hópnum en hjá ORP-hópnum. Styttri þvagleggstíma eftir RALP má meðal annars rekja til þess að tæknin með aðgerðarþjarkanum gerir skurðlækni kleift að sauma nýju mót blöðruháls og þvagrásar saman með samfelldum saum allan hringinn. Í opnum aðgerðum eru hins vegar gerðir sex stakir saumar á mót þvagrásar og blöðruháls sem leiðir af sér meiri áhættu á þvagleka í kviðarhol, samanborið við RALP-tæknina, en hlutverk þvagleggs er meðal annars að koma í veg fyrir þvagleka um sauminn út í kviðarhol [79].

Enginn sjúklingur lést í kjölfar aðgerðar sem gefur til kynna að brottnámsaðgerð á blöðruhálskirtli er örugg og áhættulítill aðgerð, hvort sem um ræðir opna aðgerð eða aðgerð með aðgerðarþjarka.

4.1.4 TNM-stig og æxlisvöxtur í skurðbrún

Það er vel þekkt að æxlisvöxtur í skurðbrún, eða jákvæðar skurðbrúnir (e. positive surgical margins), eftir aðgerð hafi áhrif á horfur sjúklings. Rannsókn á 5.831 sjúklingum, sem gengust undir brottnámsaðgerð á BHK, sýndi að þeir sem reyndust vera með jákvæðar skurðbrúnir voru í 3,7-faldri aukinni áhættu á endurkomu krabbameins ($P=0,001$) [80]. Það sem helst hefur áhrif á hvort æxlisvöxtur reynist í skurðbrún er reynsla og færni skurðlæknisins sem og útbreiðsla krabbameinsins [67]. Tíðni jákvæðra skurðbrúna eftir RALP-aðgerðir hefur verið mikið rannsökuð enda er mikilvægt að þessi nýja tækni leiði ekki af sér verri krabbameinslega útkomu fyrir sjúklinginn en fyrri aðferðir. Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á yfirburði RALP-tækninnar fram yfir ORP í þessum efnum en þó hafa þær sýnt að krabbameinsleg útkoma eftir RALP sé að minnsta kosti jafngóð og eftir ORP [4, 48, 81].

Heildarhlutfall jákvæðra skurðbrúna var hærra í ORP-hópnum sem getur skýrst af því að hlutfall sjúklunga með pT3-æxli var marktækt hærra þar en í RALP-hópnum en auknar líkur eru á æxlisvexti í skurðbrún ef æxlið er vaxið út fyrir kirtilinn. Þegar pT2-æxli voru skoðuð sérstaklega, með tilliti til jákvæðra skurðbrúna, kom í ljós að hlutfall pT2-æxla með æxlisvöxt í skurðbrún var hnífjafnt milli hópa, eða 22% í báðum hópum. Þetta eru sambærilegar niðurstöður og hjá Háskólasjúkrahúsum á Norðurlöndnum, en hlutfall pT2-æxla með jákvæðar skurðbrúnir er 23% hjá Karolinska Háskólasjúkrahúsinu í Svíþjóð, 22% í Malmö og 23% í Linköping [82].

4.1.5 Fylgikvillar og enduraðgerðir

Heildarhlutfall snemmkominna fylgikvilla (<30 daga frá aðgerð) var marktækt hærra hjá ORP-hópnum miðað við RALP-hópinn og samræmist það erlendum rannsóknum [78]. Töluvert var um skurðsárasýkingar eftir opnu aðgerðirnar og þurfti í nokkrum tilfellum að hreinsa skurðsár með sárasugu í svæfingu. Ekkert slíkt þurfti hjá sjúklingum sem gengust undir RALP enda eru skurðir þar mun minni og því minni áhætta á sýkingu. Einnig var talsvert meira um þvagfærasýkingar í ORP-hópnum sem helst eflaust í hendur við lengri þvagleggstíma í þeim hópi. Það ber þó að nefna að eflaust hafa einhverjir sjúklingar leitað á heilsugæslustöðvar með þvagfærasýkingar og er því ákveðin skekkja í þessum niðurstöðum.

Heildarhlutfall síðkominna fylgikvilla (>30 daga frá aðgerð) var einnig hærra í ORP-hópnum miðað við RALP-hópinn en þær niðurstöður eru þó ekki áreiðanlegar því eftirfylgnitími RALP-hópsins var mun styttri en ORP-hópsins. Þekkt er að menn finni fyrir þvagteppu í kjölfar aðgerðar vegna þrengsla í blöðruhálsinum og þarf oft að víkka hann út með þar til gerðu tæki. Fjórir einstaklingar í ORP-hópnum þurftu slíkt inngríp á eftirfylgdartímanum en aðeins einn einstaklingur í RALP-hópnum. Aftur gæti stuttur eftirfylgdartími RALP-hópsins spilað þarna inn í og fleiri tilfelli átt eftir að koma fram. Það sama á við um kviðslitsaðgerðir en þrír einstaklingar gengust undir enduraðgerð vegna kviðslits í ORP-hópnum en enginn í RALP-hópnum.

4.1.6 Þvagleki og getuleysi

Algengustu langtíma fylgikvillarnir eftir brottnámsaðgerð á blöðruhálskirtli eru þvagleki og getuleysi. Samkvæmt niðurstöðum var hærra hlutfall sjúklunga í RALP-hópnum lausir við þvagleka 2-5 mánuðum eftir aðgerð, miðað við sjúklunga í ORP-hópnum, en þar sem niðurstöður byggja á eigin mati sjúklunga á

Þvagleka er hér um að ræða mikinn upplýsingabjaga. Mat sjúklinga á því hvort lekinn sé mikill eða lítill getur verið afar mismunandi milli einstaklinga og gætu því sjúklingar, sem segjast skipta um bindi 0-1 sinnum á dag, í raun verið með meiri þvagleka en þeir sem segjast skipta um bindi 2-3 sinnum á dag. Þrátt fyrir það gefa þessar niðurstöður vísbendingu um að sjúklingar nái skjótari bata af þvagleka eftir RALP miðað við ORP.

Nú vantaði upplýsingar um risgetu fyrir aðgerð hjá ORP-hópnum og var því ekki hægt að gera samanburð á risgetu eftir aðgerð milli hópa. Hins vegar mátti sjá hvernig risgeta sjúklinga í RALP-hópnum var, 2-5 mánuðum eftir aðgerð, og eins og við var að búast höfðu sjúklingar með skerta risgetu fyrir aðgerð einnig skerta risgetu eftir aðgerð. Aðeins hluti sjúklinga, með eðlilega risgetu fyrir aðgerð, hélt risgetunni eftir aðgerð. Þar gæti stuttur eftirfylgnitími spilað inn í en yfirleitt er miðað við tvö ár eftir aðgerð til að að fá áreiðanlegar niðurstöður í þessum efnum. Taka skal fram að um ákveðinn upplýsingabjaga er að ræða varðandi risgetu sjúklinga eftir aðgerð þar sem niðurstöður byggja á munnlegum heimildum sjúklinga. Þá getur verið að þeir hafi ýmist vanmetið eða ofmetið risgetu sína og þar af leiðandi fallið í rangan flokk.

Framsýn samanburðarrannsókn á þvagleka og risgetu í kjölfar ORP- og RALP-aðgerða, sem byggði á stöðluðum spurningalistum, leiddi í ljós betri útkomur eftir RALP-aðgerðirnar ≥ 12 mánuðum eftir aðgerð [83]. Ákveðnar vísbendingar eru um að svo sé einnig hér á landi en ljóst er að þörf er á meiri eftirfylgni og betri skráningu á þvagleka og risgetu til að geta dregið einhverjar ályktanir í þeim efnum.

4.2 Styrkleikar og veikleikar

Til styrkleika rannsóknarinnar má nefna skörp skil frá því horfið var frá opnum aðgerðum og til aðgerða með aðgerðarþjarka en það kemur í veg fyrir valbjögun, það er að sjúklingar hafi valist í aðra hvora aðgerðina. Auk þess er mikill styrkleiki fólgin í því að allar upplýsingar voru skráðar af sama einstaklingnum en það kemur í veg fyrir misræmi í skráningu. Loks má nefna skýra endapunkta rannsóknar.

Helsti veikleiki rannsóknarinnar er að hún er afturskyggn og því möguleiki að einhverjar breytur hafi verið vanskráðar eða að rannsakandi hafi misst af einhverju. Auk þess má nefna að sjúklingar gætu hafa leitað með fylgikvilla (þá sérstaklega minniháttar) til heilsugæslustöðva en ekki voru fengnar upplýsingar þaðan við gerð rannsóknar. Einnig voru upplýsingar um þvagleka og risgetu fengnar í viðtölum við hjúkrunarfræðing og/eða lækni og eru því ekki eins áreiðanlegar og ef um staðlaða spurningalista hefði verið að ræða. Einnig má nefna að fimm skurðlæknar framkvæmdu ORP miðað við tvo lækna sem framkvæmdu RALP og er því líklegt að meiri breytileiki hafi átt sér stað í opnu aðgerðunum.

4.3 Ályktanir

Eftir að horfið var frá opnum aðgerðum og til aðgerða með aðgerðarþjarka, við brotnám blöðruhálskirtils hér á landi, minnkaði blóðtap í aðgerð, legutími og þvagleggstími styttest og fylgikvillum (innan 30 daga frá aðgerð) fækkaði. Tíðni jákvæðra skurðbrúna var svipuð í báðum hópum og má því draga þá ályktun að krabbameinslegar útkomur eftir RALP séu að minnsta kosti jafngóðar og eftir ORP. Erlendar rannsóknir sýna fram á svipaðar niðurstöður og má því draga þá ályktun að árangur aðgerða með aðgerðarþjarka hér á landi sé sambærilegur við árangur slíkra aðgerða erlendis.

Þakkir

Ég vil sérstaklega þakka leiðbeinendum mínum, Rafni Hilmarssyni og Eiríki Jónssyni, fyrir góða leiðsögn og aðstoð við rannsóknina, og ekki síður fyrir auðsýnt traust og velvilja í minn garð. Einnig vil ég þakka öðrum læknum á deildinni en Eiríkur Orri Guðmundsson, Baldvin Kristjánsson og Þorsteinn Gíslason voru ávallt reiðubúnir að svara spurningum og aðstoða mig eftir bestu getu. Auk þess vil ég þakka Svölu Eiríksdóttur, lækna ritara, fyrir aðstoð við gagnaöflun og vini mínum Oddi Björnssyni, læknanema, fyrir góðar ábendingar og aðstoð við tölfraeðiþróf. Að lokum vil ég þakka foreldrum mínum, Guðmundi Erni Gunnarssyni og Dóru Kristínu Sigurðardóttur, fyrir yfirlestur ritgerðar og góðar ábendingar varðandi flutning erindis. Þá vil ég sérstaklega þakka föður mínum fyrir mikla aðstoð við gagnaúrvinnslu og framsetningu niðurstaðna.

Heimildaskrá

1. Ficarra V, et al. Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. *Eur Urol*, 2007. 51(1): p. 45-55; discussion 56
2. Zorn KC, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol*, 2007. 51(3): p. 755-62; discussion 763.
3. Ólafsdóttir EJ, Skúladóttir H, Jónasson JG, Tryggvadóttir L, Stefánsdóttir S, Völundarsson Þ Krabbamein á Íslandi. Upplýsingar úr Krabbameinsskránni fyrir tímabilið 1955-2010. Reykjavík: Krabbameinsfélagið; 2012.
4. Heidenreich A. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. EAU, 2014: p. 14.
5. Leitzmann MF and Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: p. 1-11.
6. Platz EA, et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(24): p. 2009-17.
7. Powell IJ, et al. Should African-American men be tested for prostate carcinoma at an earlier age than white men? *Cancer*, 1999. 85(2): p. 472-7.
8. Hoffman RM, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(5): p. 388-95.
9. Parker PM, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology*, 2011. 78(1): p. 110-5.
10. Gronberg HF, Wiklund and Damber JE. Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*, 1999. 86(3): p. 477-83.
11. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012.
12. Steinberg GD, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 1990. 17(4): p. 337-47.
13. Epstein JI. *Campbell's Urology: Pathology of prostatic neoplasia*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
14. Kumar V, Abbas AK, et al. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
15. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol*, 2010. 37 Suppl 2: p. S15-29.
16. Tetu B, et al. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer*, 1987. 59(10): p. 1803-9.
17. Collin SM, et al. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *Eur J Cancer*, 2009. 45(18): p. 3254-61.
18. Bretton PR. Prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community-based study. *South Med J*, 1994. 87(7): p. 720-3.

19. Catalona WJ, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151(5): p. 1283-90.
20. Crawford ED, Prostate Cancer Awareness Week: September 22 to 28, 1997. *CA Cancer J Clin*, 1997. 47(5): p. 288-96.
21. Oesterling JE, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993. 270(7): p. 860-4.
22. Crawford ED, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *Jama*, 1992. 267(16): p. 2227-8.
23. Partin AW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*, 1990. 143(4): p. 747-52.
24. Nadler RB, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 1995. 154(2 Pt 1): p. 407-13.
25. Balk SP, Ko YJ and Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*, 2003. 21(2): p. 383-91.
26. Partin AW, et al. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2002. 16(8): p. 1024-38, 1042; discussion 1042, 1047-8, 1051.
27. Roobol MJ, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57(1): p. 79-85.
28. Hara R, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*, 2008. 71(2): p. 191-5.
29. Takenaka A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2008. 11(2): p. 134-8.
30. Epstein JI, et al. Prostate Biopsy Interpretation. In: Bostwick AG, ed. Philadelphia: Williams L and Wilkins; 2002.
31. Eble JN, SG, Epstein JI and Sesterhenn IA. *Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004, Lyon: IARC Press.
32. Tempany CM, et al. Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology*, 1991. 181(1): p. 107-12.
33. Siddiqui MM, et al., Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol*, 2013. 64(5): p. 713-9.
34. Mottet N, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU, 2015.
35. Epstein JI, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(9): p. 1228-42.
36. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*, 2010. 183(2): p. 433-40.

37. Sobin LH, GM, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Vol. 7th ed. 2010: Wiley-Blackwell.
38. Grimm P, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*, 2012. 109 Suppl 1: p. 22-9.
39. JB, TIT. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *The Journal of Urology*, 2005.
40. Welty CJ, Cooperberg MR, and Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2014. 24(3): p. 288-92.
41. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102(1): p. 10-4.
42. Dahabreh IJ, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2012. 156(8): p. 582-90.
43. Pollack JM. Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer. *Cancer Invest*, 2000. 18(1): p. 66-77.
44. McLaughlin, PW, et al., Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(2): p. 479-91.
45. Sharkey J, et al. Evolution of techniques for ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy in 950 patients with prostate cancer. *Tech Urol*, 2000. 6(2): p. 128-34.
46. Heidenreich A. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. EAU, 2014.
47. Albertsen PC, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(10): p. 1335-41.
48. Ficarra V. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. EAU, 2009.
49. Bera MK, Maji TK and Bera KP. A tribute to Hugh Hampton Young - the father of modern urology. *Indian J Surg*, 2007. 69(4): p. 169-70.
50. Bouchier-Hayes DM. Terence Millin: pioneer of the retropubic space. *BJU Int*, 2005. 96(6): p. 768-71.
51. Schuessler WW, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 1997. 50(6): p. 854-7.
52. Pasticier G, et al. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol*, 2001. 40(1): p. 70-4.
53. Pan XW, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy vs. Open Retropubic Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Surg*, 2015. 77(Suppl 3): p. 1326-33.
54. Jeong W, Kumar R and Menon M. Past, present and future of urological robotic surgery. *Investig Clin Urol*, 2016. 57(2): p. 75-83.
55. Hatzinger M, et al. The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci. *Aktuelle Urol*, 2012. 43(4): p. 228-30.

56. Dharia SP and Falcone T. Robotics in reproductive medicine. *Fertil Steril*, 2005. 84(1): p. 1-11.
57. Satava RM. Robotic surgery: from past to future--a personal journey. *Surg Clin North Am*, 2003. 83(6): p. 1491-500, xii.
58. Ballantyne GH and Moll F. The da Vinci telerobotic surgical system: the virtual operative field and telepresence surgery. *Surg Clin North Am*, 2003. 83(6): p. 1293-304, vii.
59. Binder J. and Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*, 2001. 87(4): p. 408-10.
60. Guillonneau B and Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol*, 2000. 163(6): p. 1643-9.
61. Menon M, Tewari A and Peabody J. Vattikuti Institute prostatectomy: technique. *J Urol*, 2003. 169(6): p. 2289-92.
62. Kaul S, et al. Robotic radical prostatectomy with preservation of the prostatic fascia: a feasibility study. *Urology*, 2005. 66(6): p. 1261-5.
63. Guthart G, et al. Annual Report 2015. Intuitive Surgical, Inc; 2015.
64. Shuford M. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: a brief review of outcomes. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2007. 20(4):354–356.
65. Sroga J, Patel SD and Falcone T. Robotics in reproductive medicine. *Front Biosci*, 2008. 13: p. 1308-17.
66. Abboudi H, et al. Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU Int*, 2014. 114(4): p. 617-29.
67. Zorn KC. Evolution of Robotic Surgery in the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Genitourinary Cancer*, 2007.
68. Kim YT, Kim SW, and Jung YW. Robotic surgery in gynecologic field. *Yonsei Med J*, 2008. 49(6): p. 886-90.
69. Tunc L, AY, Gumustas H. Detailed Surgical Anatomy of Prostate: Relationship between Urethra and Dorsal Vein Complex with Apex. *Urologia Internationalis*, 2016.
70. Filocamo, MT, et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol*, 2005. 48(5): p. 734-8.
71. Kundu SD, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 2004. 172(6 Pt 1): p. 2227-31.
72. Stranne J. and Lodding P. Inguinal hernia after radical retropubic prostatectomy: risk factors and prevention. *Nat Rev Urol*, 2011. 8(5): p. 267-73.
73. Elliott SP, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol*, 2007. 178(2): p. 529-34; discussion 534.
74. Yurkanin JP, Dalkin BL and Cui H. Evaluation of cold knife urethrotomy for the treatment of anastomotic stricture after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2001. 165(5): p. 1545-8.
75. Lughezzani G, et al. Comparative study of inguinal hernia repair rates after radical prostatectomy or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 78(5): p. 1307-13.

76. Dindo D, Demartines N, and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 205-13.
77. Mulhall JP, Levine L, Junemann KP. *Erection Hardness: A unifying factor for defining response in the treatment of erectile dysfunction*. Elsevier Inc; 2006.
78. Tewari A. *Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy*. EAU, 2012.
79. Li H, et al. The Use of Unidirectional Barbed Suture for Urethrovesical Anastomosis during Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0131167.
80. Karakiewicz PI, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*, 2005. 66(6): p. 1245-50.
81. Ficarra V. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJUI*, 2008.
82. Sandin F, et al. *Prostatacancer: Årsrapport från Nationella prostatacancerregistret 2014*. Regionala Cancercentrum i Samverkan, Uppsala; 2015.
83. Catalona WJ, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 1999. 162(2): p. 433-8.