

1. STRESZCZENIE

Wstęp: Rak pęcherza moczowego (BC – *bladder cancer*) jest jednym z najczęstszych nowotworów wywodzących się z układu moczowego. Każdego roku na świecie diagnozowanych jest około 400 tysięcy nowych przypadków BC. Wg Krajowego Rejestru Nowotworów z 2017 roku BC zajmuje 4. miejsce, co do częstości występowania nowotworów w Polsce u mężczyzn, a 12. u kobiet.

W praktyce klinicznej najczęściej stosowany jest podział urotelialnych BC na nienaciekające mięśniówki raki pęcherza moczowego (NMIBC – *non-muscle invasive bladder cancer*), stanowiące 75% wszystkich guzów oraz na naciekające mięśniówkę raki pęcherza moczowego (MIBC - *muscle invasive bladder cancer*), stanowiące pozostałe 25%.

Postępowanie terapeutyczne zależy głównie od stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku NMIBC zastosowanie ma leczenie oszczędzające pęcherz moczowy. W pierwszym etapie wykonuje się zabieg przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (TURBT – *transurethral resection of bladder tumor*). Dalsza terapia zależy od oceny ryzyka nawrotu i progresji nowotworu i obejmuje chemioterapię dopęcherzową (mitomycyna, doksorubicyna) oraz dopęcherzową immunoterapię BCG (*Bacillus Calmette – Guerin*).

W przypadku MIBC podstawową metodą terapeutyczną jest radykalna cystektomia (RC – *radical cystectomy*) poprzedzona neoadjuwantową chemioterapią opartą na cisplatynie. Integralnym elementem zabiegu jest wytworzenie alternatywnej drogi odprowadzenia moczu. Najczęściej wykorzystywaną metodą jest operacja sposobem Brickera, polegająca na połączeniu moczowodów z powierzchnią skóry za pomocą fragmentu jelita krętego, tzw. wstawki jelitowej.

RC zaliczana jest do grupy najrozleglejszych zabiegów urologicznych i cechuje się dużym ryzykiem powikłań. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych po zabiegu zalicza się krwawienie, zatorowość płucną, niedrożność przewodu pokarmowego, przeciekanie moczu, chłonnokot, zakażenie uogólnione, zwężenie moczowodu. Usunięcie pęcherza moczowego jest ściśle związane z koniecznością wytworzenia alternatywnej drogi odprowadzenia moczu, co odpowiada za większą część powikłań w okresie pooperacyjnym. Dlatego trudno jest dokładnie prześledzić odsetek powikłań typowych dla RC.

Okolo 60% pacjentów przeżywa 5 lat od rozpoznania choroby. Niski odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce jest spowodowany przede wszystkim tym, że rozpoznanie zostaje postawione w zaawansowanym tj. II-IV stadium choroby. Późne rozpoznanie wynika głównie z niskiego stopnia świadomości społecznej oraz ograniczonego dostępu do placówek ochrony zdrowia, zwłaszcza poza dużymi miastami.

Cel: Celem pracy doktorskiej była ocena czynników ryzyka powikłań śród- i pooperacyjnych oraz czasu przeżycia po cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego a dokładniej:

1. Ocena i charakterystyka powikłań okołoperacyjnych oraz 90-dniowej śmiertelności po zabiegu cystektomii oraz identyfikacja czynników związanych z ciężkimi powikłaniami i wysoką śmiertelnością.
2. Poszukiwanie czynników ryzyka o potencjalnie prognostycznym charakterze w kontekście czasu przeżycia pacjentów po zabiegu radykalnej cystektomii.
3. Identyfikacja i analiza czynników istotnie wpływających na przeżycie pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii, w szczególności poziomu kreatyniny i

obecności wodonercza, oraz ocena ich przydatności podczas kwalifikacji do leczenia zabiegowego.

Cel pracy doktorskiej osiągnięto w drodze realizacji dwóch projektów badawczych, których efektem było powstanie dwóch prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu publikacji.

Metody: Retrospektywnej analizie poddano 213 historii chorób pacjentów hospitalizowanych w latach 2009-2014 w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej, u których wykonano RC. Grupa badana obejmowała 176 mężczyzn (83%) oraz 37 kobiet (17%). Średni wiek pacjentów wynosił 67,5 lat.

Od wszystkich pacjentów zebrano podstawowe dane socjo-demograficzne oraz szczegółowe informacje dotyczące choroby i hospitalizacji. Każdego pacjenta poddano ocenie ryzyka przedoperacyjnego za pomocą klasyfikacji ASA (*American Society of Anesthesiologists*) i indeksu chorób współistniejących według Charlson (CCI - *Charlsona Comorbidity Index*). Do oceny powikłań okołoperacyjnych zastosowano klasyfikację Clavien-Dindo. Analizie poddano śmiertelność okołoperacyjną 30 i 90-dniową.

Ocenę czasu przeżycia pooperacyjnego przeprowadzono dwukrotnie – w czerwcu 2014 i w maju 2016 roku. Mediana czasu obserwacji wyniosła $30,3 \pm 13,4$ miesięcy.

Od wszystkich osób pobrano świadomą zgodę na udział w prowadzonym badaniu. Uzyskano także zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Dyrekcji Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz Kierownika Kliniki I Katedry Urologii i Onkologii Urologicznej USK we Wrocławiu

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem programu STATISTICA v. 12.5 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

Wyniki:

1. Omówienie wyników oceny wczesnych powikłań pooperacyjnych i 90-dniowej śmiertelności u pacjentów poddanych radykalnej cystektomii

Powikłania po operacji odnotowano u 38% ($n = 81$) badanych chorych. Po wyłączeniu okołoperacyjnej gorączki odsetek powikłań wyniósł 18% ($n=39$). W 30-dniowym okresie pooperacyjnym obserwowano następujące powikłania: zakażenie rany ($n = 6$), rozejście się rany ($n = 4$), niedrożność mechaniczną jelit ($n = 3$), krwotok ($n = 2$), powikłania kardiologiczne ($n = 8$), udar ($n = 3$). W okresie pooperacyjnym 52,1% pacjentów wymagało transfuzji krwi.

Ocena powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo w okresie 30-dniowej obserwacji pooperacyjnej wykazała, że jedynie 29,1% leczonych chorych zakwalifikowano do grupy pierwszej, zaś najliczniejszą frakcją stanowili pacjenci grupy drugiej, głównie z powodu konieczności uzupełniania masy erytrocytarnej.

Analizując częstość powikłań w zależności od rodzaju odprowadzenia moczu, najlepszy wynik uzyskano w grupie pacjentów z zastępczym pęcherzem jelitowym (32,4%). Średnia długość operacji w przypadku tego rodzaju odprowadzenia moczu była największa i wynosiła prawie 6 godzin.

W przypadku pacjentów operowanych metodą Brickera zakażenia stanowiły 57,4% wszystkich powikłań, podczas gdy w przypadku zastępczego pęcherza jelitowego aż 75,0%. Porównanie wszystkich rodzajów odprowadzenia moczu wskazuje, że liczba powikłań oscyluje wokół 40%, jednak pacjenci, u których zastosowano proste metody byli znacznie mniej narażeni na powikłania infekcyjne, które stanowiły 18,2% wszystkich w tej grupie.

Obserwowana śmiertelność 30-dniowa wyniosła 2,3% (n = 5), natomiast śmiertelność 90-dniowa wynosiła 8,9% (n = 19). 12 z 19 (63%) pacjentów, którzy zmarli w ciągu 90 dni od operacji, miało zaawansowany guz (cT3 i cT4). Śmiertelność była związana ze stopniem zaawansowania raka i zastosowanym rodzajem odprowadzania moczu.

90-dniowa śmiertelność w zależności od zastosowanej metody odprowadzenia moczu wynosiła: 30,4% dla prostego odprowadzenia moczu, 7,2 % dla operacji Bricker'a oraz 2,7% dla pęcherza jelitowego. Wysoki wynik w pierwszej grupie związany jest z faktem, że proste odprowadzenie moczu przeznaczone głównie dla chorych w stanie paliatywnym. Śmiertelność w okresie pooperacyjnym zależy głównie od stanu ogólnego pacjentów. Potwierdza to uśredniony index Charlson, który wyniósł 7,65 w grupie poddanej zabiegowi z zastosowaniem prostego odprowadzenia moczu, 6,07 u chorych z zastosowaniem wstawki jelitowej i 4,32 w przypadku zastępczego zbiornika jelitowego.

2. Omówienie wyników identyfikacji i analizy czynników istotnie wpływających na przeżycie pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii

Średnie przedoperacyjne stężenie kreatyniny w surowicy w badanej grupie wynosiło 1,29 mg / dl (0,66–2,66 mg / dl). W analizie jednoczynnikowej metodą Kaplana – Meiera stwierdzono istotną statystycznie korelację między przedoperacyjnym stężeniem kreatyniny w surowicy a OS. OS był istotnie krótszy u pacjentów z wyższym stężeniem kreatyniny w surowicy (test log-rank; p = 0,002)

Zarówno 90-dniowe przeżycie całkowite (89,3% w grupie z wysokim poziomem kreatyniny i 94,5% w grupie z niskim poziomem kreatyniny), jak i roczne przeżycie całkowite (odpowiednio 58,6% i 81,2%) były istotnie krótsze u pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny.

W analizie wieloczynnikowej, przeprowadzonej z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, obejmującej wybrane niezależne istotne zmienne wykryte w analizie jednowymiarowej, stwierdzono, że poziom kreatyniny w surowicy był zmienną niezależną istotnie związaną z OS.

Pacjenci ze zdiagnozowanym wodonerczem mieli istotnie wyższy poziom kreatyniny w surowicy ($1,43 \pm 0,45$ mg / dl, p = 0,003) w porównaniu z pacjentami bez wodonercza ($1,22 \pm 0,35$ mg / dl). OS u pacjentów bez wodonercza był istotnie krótszy u pacjentów z wysokim stężeniem kreatyny w surowicy (test log-rank; p = 0,002). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w OS między grupami pacjentów z wysokim i niskim stężeniem kreatyny w surowicy z rozpoznaniem wodonercza (p = 0,54).

Wnioski:

1. Radykalna cystektomia jest złożoną technicznie operacją urologiczną, która wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych.
2. Odpowiednia kwalifikacja pacjentów do wykonania poszczególnych typów odprowadzenia moczu pozwala na zminimalizowanie liczby powikłań w prawidłowo wyselekcjonowanej grupie.
3. Zastosowanie zastępczego zbiornika jelitowego wiązało się z najniższym odsetkiem wszystkich powikłań pooperacyjnych.

4. Zastosowanie odprowadzenia moczu z użyciem fragmentu przewodu pokarmowego wiąże się ze znacznym wzrostem częstości występowania powikłań infekcyjnych.
5. Wysoka śmiertelność 90-dniowa skłania do analizy zasadności leczenia operacyjnego u części pacjentów, gdyż może prowadzić ono do skrócenia zamiast wydłużenia życia.
6. Przeprowadzona analiza wykazała, że szczegółowa ocena przedoperacyjna, z uwzględnieniem dostępnych narzędzi takich jak CCI pozwala przewidzieć zwiększone ryzyko okołozabiegowe.
7. Podwyższone przedoperacyjne stężenie kreatyniny w surowicy ($> 1,1$ mg / dl u kobiet; $> 1,3$ mg / dl u mężczyzn) wiąże się z statystycznie istotnym krótszym czasem przeżycia pacjentów poddanych CR.
8. Niewydolność nerek niebędąca wynikiem z uropatii zaporowej wiąże się z istotnym statystycznie negatywnym wpływem na przeżycie po CR.
9. Uzyskane wyniki potwierdzają wartość prognostyczną podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy przed CR. Powyższe rezultaty wymagają weryfikacji w prospektywnej wielośrodkowej analizie.

2. ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer (BC) is one of the most common cancers of the urinary system. About 400,000 new cases of BC are diagnosed worldwide each year. According to the 2017 National Cancer Registry, BC ranks 4th in terms of the incidence of cancer in Poland in men, and 12th in women.

In clinical practice, the most common division of urothelial BC is into non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), which constitutes 75% of all tumors, and into muscle invasive bladder cancer (MIBC), which constitute the remaining 25 %.

The therapeutic management depends mainly on the stage of the tumor. For NMIBC, bladder-sparing treatment is used. The first stage involves the procedure of transurethral resection of bladder tumor (TURBT). Further therapy depends on the assessment of the risk of tumor recurrence and progression and includes intravesical chemotherapy (mitomycin, doxorubicin) and intravesical BCG immunotherapy (Bacillus Calmette - Guerin).

In the case of MIBC, the basic therapeutic method is radical cystectomy (RC), preceded by neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy. An integral element of the procedure is the creation of an alternative route of urine drainage. The most frequently used method is the Bricker operation, which consists in joining the ureters with the skin surface using a fragment of the ileum.

RC is included in the group of the most extensive urological procedures and is characterized by a high risk of complications. The most common adverse events after surgery are bleeding, pulmonary embolism, gastrointestinal obstruction, urine leakage, lymphorrhea, generalized infection, and ureteral stricture. Removal of the urinary bladder is closely related to the need to create an alternative route of urine drainage, which is responsible for the majority of complications in the postoperative period. Therefore, it is difficult to accurately track the percentage of complications typical of RC.

About 60% of patients survive 5 years after being diagnosed with the disease, and 30% of those diagnosed die of bladder cancer. The low 5-year survival rate in Poland is mainly due to the fact that the diagnosis is made in the advanced stage of the disease, i.e. in stages II-IV. Late diagnosis of the disease results mainly from a low level of social awareness and limited access to health care facilities, especially outside large cities.

Aim: The aim of the doctoral thesis was to assess the risk factors for intra-and postoperative complications and the survival time after cystectomy due to bladder cancer, more precisely:

1. Assessment and characteristics of perioperative complications and 90-day mortality after cystectomy and identification of factors associated with severe complications and high mortality.
2. Searching for potentially prognostic risk factors in the context of survival time of patients after radical cystectomy surgery.
3. Identification and analysis of factors significantly influencing the survival of patients undergoing radical cystectomy, in particular the level of creatinine and the presence of hydronephrosis, and assessment of their usefulness in qualifying for surgical treatment.

The aim of the doctoral dissertation was achieved through the implementation of two research projects, the result of which was the creation of two original papers included in the series of publications.

Methods: Retrospective analysis was carried out on 213 medical records of patients hospitalized in the years 2009-2014 in the Department of Urology and Urological Oncology, who underwent RC surgery. The study group included 176 men (83%) and 37 women (17%). The mean age of the patients was 67.5 years.

Basic socio-demographic data as well as detailed information about the disease and hospitalization were collected from all patients. Each patient was assessed for preoperative risk using the American Society of Anesthesiologists (ASA) and the Charlson Comorbidity Index (CCI). The Clavien-Dindo classification was used to assess perioperative complications. Perioperative 30- and 90-day mortality was analyzed.

Postoperative survival time was assessed twice - in June 2014 and May 2016. The median follow-up was 30.3 ± 13.4 months.

All patients were informed about the study, participation was voluntary, and all signed written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of Wrocław Medical University.

Statistical analysis was performed using STATISTICA v. 12.5 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results:

1. Discussion of the results of the assessment of early postoperative complications and 90-day mortality in patients undergoing radical cystectomy

Postoperative complications were reported in 38% (n = 81) of the studied patients. After excluding perioperative fever, the complication rate was 18% (n = 39). The following complications were observed in the 30-day postoperative period: wound infection (n = 6), wound dehiscence (n = 4), mechanical intestinal obstruction (n = 3), hemorrhage (n = 2), cardiac complications (n = 8), stroke (n = 3). In the postoperative period, 52.1% of patients required blood transfusions.

The assessment of complications according to the Clavien-Dindo classification during the 30-day postoperative observation period showed that only 29.1% of the treated patients were classified into the first group, and the most numerous fraction were those of the second group, mainly due to the need for blood transfusions.

When analyzing the frequency of complications depending on the type of urinary diversion, the best result was obtained in the group of patients with intestinal bladder (32.4%). The average length of surgery for this type of urinary diversion was the longest, almost 6 hours.

In the case of patients operated on with the Bricker method, infections accounted for 57.4% of all complications, while in the case of a substitute intestinal bladder - as much as 75.0%. Comparing all types of urinary diversion, the number of complications oscillates around 40%, but patients who used simple methods were much less likely to suffer from infectious complications, which accounted for 18.2% of all complications in this group.

The observed 30-day mortality was 2.3% (n = 5), while the 90-day mortality was 8.9% (n = 19). 12 of 19 (63%) patients who died within 90 days of surgery had an advanced tumor (cT3 and cT4). Mortality was related to the stage of the cancer and the type of urine discharge used.

The 90-day mortality depending on the method of urine diversion used was: 30.4% for simple urine diversion, 7.2% for Bricker surgery and 2.7% for the intestinal bladder. The high result in the first group is related to the fact that simple urine drainage is intended mainly for palliative patients. Postoperative mortality depends mainly on the general condition of the patients. This is confirmed by the mean Charlson index, which amounted to 7.65 in the group

treated with simple urinary diversion, 6.07 in patients with the intestinal insertion and 4.32 in the case of a substitute intestinal pouch.

2. Discussion of the results of identification and analysis of factors significantly influencing the survival of patients undergoing radical cystectomy

The mean preoperative serum creatinine concentration in the study group was 1.29 mg / dl (0.66–2.66 mg / dl). In the Kaplan-Meier univariate analysis, a statistically significant correlation was found between the preoperative serum creatinine concentration and OS. OS was significantly shorter in patients with higher serum creatinine levels (log-rank test; $p = 0.002$)

Both 90-day overall survival (89.3% in the high creatinine group and 94.5% in the low creatinine group) and 1-year overall survival (58.6% and 81.2%, respectively) were significantly shorter in patients with elevated creatinine levels.

In a multivariate analysis using the Cox proportional hazard model, including selected independent significant variables identified in the univariate analysis, serum creatinine was found to be an independent variable significantly associated with OS.

Patients diagnosed with hydronephrosis had significantly higher serum creatinine levels (1.43 ± 0.45 mg / dl, $p = 0.003$) compared with patients without hydronephrosis (1.22 ± 0.35 mg / dl). OS in patients without hydronephrosis was significantly shorter in patients with high serum creatinine levels (log-rank test; $p = 0.002$). There was no statistically significant difference in OS between the groups of patients with high and low serum creatinine levels diagnosed with hydronephrosis ($p = 0.54$).

Conclusions:

1. Radical cystectomy is a technically complex urological operation with a significant risk of intra- and postoperative complications.
2. Appropriate qualification of patients to perform specific types of urinary diversion allows to minimize the number of complications in a correctly selected group.
3. The use of a replacement intestinal reservoir was associated with the lowest rate of all postoperative complications.
4. The use of urine drainage with the use of a fragment of the gastrointestinal tract is associated with a significant increase in the incidence of infectious complications.
5. The high 90-day mortality rate prompts the analysis of the validity of surgical treatment in some patients, as it may lead to shorter life than prolongation.
6. The conducted analysis showed that a detailed pre-operative assessment, taking into account the available tools such as CCI, allows to predict the increased periprocedural risk.
7. Elevated preoperative serum creatinine levels (> 1.1 mg / dL in women; > 1.3 mg / dL in men) are associated with a statistically significant shorter survival time in patients undergoing CR.
8. Renal failure not resulting from obstructive uropathy is associated with a statistically significant negative effect on survival after CR.

9. The obtained results confirm the prognostic value of elevated serum creatinine concentration before CR. The above results require verification in a prospective multi-center analysis.