

Предикторы ранних тяжелых осложнений радикальной цистэктомии

С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.А. Минич,

А.С. Мавричев, А.Н. Волков, Л.В. Мириленко

ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Контакты: Александр Игоревич Ролевич rolevich@tut.by

Введение. Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с отведением мочи является одной из наиболее травматичных операций в онкоурологии. В данной работе оценена частота и тяжесть осложнений последовательной серии РЦЭ, а также проведен анализ факторов прогноза серьезных осложнений операции.

Материалы и методы. Из медицинской документации больных, подвергнутых РЦЭ с отведением мочи в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 1999–2008 гг. ($n=408$), отобраны все случаи осложнений. Исследована частота осложнений III–V степени в зависимости от различных переменных с использованием монофакторного логистического регрессионного анализа. По наиболее значимым показателям проведен многофакторный анализ. Для всех показателей вычислены отношения шансов (ОР), 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость (p).

Результаты. Всего зарегистрировано 132 осложнения у 91 (22%) больного. В зависимости от степени тяжести осложнения распределялись следующим образом: I степень – 26 (20%) осложнений, II степень – 39 (30%), III степень – 48 (36%), IV степень – 5 (4%), V степень – 14 (10%) осложнений. В мультивариантном анализе прогностическое значение имели индекс массы тела > 25 (ОР 2,62; 95% ДИ 1,23–5,55; $p=0,012$) и опыт хирурга > 100 цистэктомий (ОР 0,48; 95% ДИ 0,240–0,99; $p=0,048$).

Выводы. После РЦЭ с отведением мочи отмечается существенное количество осложнений. Как показал мультивариантный анализ, наличие избыточной массы тела у больного повышает, а большой опыт хирурга – снижает риск тяжелых осложнений операции.

Ключевые слова: радикальная цистэктомия, тяжелые осложнения, факторы риска, классификация тяжести осложнений

Predictors of early severe complications after radical cystectomy

S.A. Krasny, O.G. Sukonko, S.L. Polyakov, A.I. Rolevich, A.A. Minich, A.S. Mavrichiev, A.N. Volkov, L.V. Mirilenko

N.N. Alexandrov Republican Research and Practice Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Background. Radical cystectomy (RC) with urinary diversion is one of the most traumatic operations in urologic oncology. This paper estimates the frequency and severity of complications due to successive series of RC and analyzes the predictors of serious events after surgery.

Materials and methods. All cases of complications were selected from the medical records of 408 patients who had undergone RC with urinary diversion at the N.N. Alexandrov Research and Practice Center of Oncology and Medical Radiology in 1999 to 2008. The frequency of grades 3 to 5 complications was studied in relation to various variables, by applying the univariate logistic regression analysis. The multivariate analysis of the most important parameters was made. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and statistical significance (p) were calculated for all parameters.

Results. A total of 132 complications were recorded in 91 (22%) patients. According to the severity of the disease, the complications were divided as follows: grades 1 [$n=26$ (20%)], 2 [$n=39$ (30%)], 3 [$n=48$ (36%)], 4 [$n=5$ (4%)], and 5 [$n=14$ (10%)] complications. Body mass index > 25 (OR 2,62; 95% CI 1,23–5,55; $p=0,012$) and a surgeon's experience (> 100 cystectomies) (OR 0,48; 95% CI 0,240–0,99; $p=0,048$) were of prognostic value in the multivariate analysis.

Conclusion. A considerable number of complications were noted after RC with urinary diversion. The multivariate analysis has shown that overweight increases the risk of severe complications after surgery and a surgeon's rich experience reduces it.

Key words: radical cystectomy, severe complications, risk factors, classification of the severity of complications

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) считается стандартным методом лечения при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (РМП) и все чаще используется при РМП без мышечной инвазии с неблагоприятным

прогнозом [1]. Тем не менее РЦЭ с отведением мочи остается одной из наиболее сложных процедур в онкоурологии и сопровождается развитием значительного числа осложнений (50–60%) [2]. В отличие от легких осложнений, не всегда изменяющих течение после-

операционного периода, тяжелые осложнения значительно влияют на физическое и психическое здоровье пациента, его качество жизни, а также увеличивают риск возникновения послеоперационной смерти.

Понимание причин и факторов риска развития осложнений могут привести к внедрению обоснованных стратегий по снижению их числа. Однако в настоящее время не существует надежных методов предсказания развития тяжелых осложнений после выполнения РЦЭ.

В настоящем исследовании мы оценили частоту возникновения ранних осложнений с использованием стандартизированной классификации, а также изучили факторы риска развития тяжелых осложнений после осуществления РЦЭ.

Материалы и методы

Из базы данных, содержащей сведения о 945 РЦЭ, которые были выполнены в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александро́ва в период с 1995 по 2008 г., отобраны все случаи со следующими формами отведения мочи: ортотопическая реконструкция мочевого пузыря ($n=335$; 82%); операция Брикера ($n=51$; 13%); гетеротопический резервуар ($n=22$; 5%). Всего в исследование включено 408 пациентов: 375 (92%) мужчин и 33 (8%) женщины. Возраст колебался от 30 до 87 лет (медиана 63 года). Характеристика больных и проведенного им лечения представлена в табл. 1.

Из медицинской документации были отобраны все случаи осложнений, развившихся в течение 30 дней после выполнения операции, и проведена оценка их тяжести в соответствии с классификацией Клавьяна [3].

Для оценки факторов, связанных с развитием тяжелого осложнения, которое по классификации Клавьяна определялось как III степени и более, были использованы моно- и мультивариантный логистические регрессионные анализы. Проанализированы следующие переменные: пол, возраст в момент выполнения операции, индекс массы тела – ИМТ (объединенный в группы > 25 и < 25 кг/м²), время операции, тип отведения мочи (ортотопическое, конduit или континентное гетеротопическое), индекс коморбидности Чарльсона (0 против ≥ 1), функциональный класс риска по критериям Американского общества анестезиологов – ASA (≤ 2 против > 2), стадия опухоли (IV против I–III или III–IV против I–II), наличие метастазов, нерадикальность операции, степень дифференцировки опухоли (G3–4 против G1–2), число выполненных хирургом РЦЭ (> 100 против < 100), опыт выполнения РЦЭ (первые 40 операций хирурга против последующих).

Со всеми переменными был проведен моновариантный логистический регрессионный анализ. Переменные с наиболее статистически значимым ($p < 0,1$)

Таблица 1. Характеристика пациентов и методов их лечения

Показатель	Число больных (%)
Возраст, годы:	
< 50	42 (10,3)
50–59	117 (28,6)
60–69	162 (39,6)
≥ 70	87 (21,3)
Пол:	
мужской	375 (91,7)
женский	33 (8,1)
Метод отведения мочи:	
операция Брикера	51 (12,5)
континентный резервуар	22 (5,4)
ортотопический резервуар	335 (81,9)
Стадия:	
I	31 (7,6)
II	133 (32,5)
III	138 (33,7)
IV	106 (25,9)
Степень дифференцировки:	
G ¹	61 (14,9)
G ²	134 (32,8)
G ^{3–4}	208 (50,9)
Радикальность операции:	
R ₀	398 (97,3)
R ₁	2 (0,5)
R ₂	8 (2)
Предыдущая лучевая терапия (> 50 Гр)	11 (2,7)
Функциональный класс риска по критериям ASA:	
1–2	150 (36,7)
3–4	208 (50,9)
нет данных	50 (12,2)
Индекс коморбидности Чарльсона:	
0	291 (71,1)
1	89 (21,8)
2	22 (5,4)
3–4	6 (1,5)
ИМТ, кг/м ² :	
< 20	15 (3,7)
20–25	174 (42,5)
25–30	187 (45,7)
> 30	10 (2,4)
Число выполненных РЦЭ:	
> 100	176 (43)
80–100	149 (36,4)
< 80	83 (20,3)
Опыт хирурга:	
первые 40 операций	108 (26,4)
последующие операции	300 (73,3)
Длительность операции, ч:	
< 4	125 (30,6)
4–5	173 (42,3)
5–6	76 (18,6)
> 6	29 (7,1)

отношением рисков (ОР) были включены в мультивариантный логистический регрессионный анализ. Для всех изучаемых факторов вычисляли ОР, их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистические значимости (p). Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS v. 13.0.

Результаты

Всего в течение 30 дней после операции зарегистрировано 132 осложнения у 91 (22%) пациента (табл. 2). По классификации Клавье́на отмечено 27 (20%) осложнений I степени, 39 (30%) – II, 47 (36%) – III, 6 (5%) – IV и 13 (10%) – V степеней. Таким образом, в данном исследовании всего было зафиксировано 66 случаев развития тяжелых (III–V степени) осложнений у 42 (10%) больных.

В моновариантном логистическом регрессионном анализе только ИМТ оказался статистически значимым предиктором развития тяжелых осложнений (ОР 2,08; 95% ДИ 1,03–4,18; $p=0,041$). Тип отведения мочи (ортотопическое против других, $p=0,060$) и выполнение хирургом > 100 РЦЭ в данной серии ($p=0,072$) продемонстрировали тренд к статистической значимости (табл. 3).

Таблица 2. Осложнения в зависимости от степени тяжести

Осложнение	Число больных			
	общее (%)	степень тяжести		
		IIIa–b	IVa–b	V
Механическая кишечная непроходимость	21 (5,1)	18	2	2
Несостоятельность межкишечного анастомоза	12 (2,9)	8	–	4
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии	8 (2)	–	1	3
Сепсис	5 (1)	–	–	2
Некроз дистального мочеточника, несостоятельность мочеточниково-кишечного анастомоза	10 (2,5)	9	1	–
Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	3 (0,7)	–	–	1
Почечная недостаточность	3 (0,2)	–	1	–
Рецидивирующий некроз престомального участка подвздошной кишки	1 (0,2)	1	–	1
Пиелонефрит	21 (5,1)	1	–	–
Несостоятельность мочевого резервуара (мочевая фистула)	15 (3,7)	–	–	–
Раневая инфекция	10 (2,5)	2	–	–
Расхождение краев апоневроза	8 (2)	5	–	–
Пневмония	4 (1)	–	–	–
Инфаркт миокарда	3 (0,7)	–	–	–
Лимфорея	3 (0,7)	–	–	–
Паралитическая кишечная непроходимость	2 (0,5)	–	–	–
Неврологическое (инсульт, периферическая нейропатия)	2 (0,5)	–	1	–
Несостоятельность подвесной гастростомы	1 (0,2)	1	–	–
Перфорация мочеточника	1 (0,2)	1	–	–
Блокада резервуара слизью, задержка мочи	1 (0,2)	1	–	–
Всего...	132	47	6	13

При мультивариантном анализе только ИМТ > 25 (ОР 2,62; 95% ДИ 1,23–5,55; $p=0,012$) и выполнение хирургом >100 РЦЭ в данной серии (ОР 0,48; 95% ДИ 0,24–0,99; $p=0,048$) были статистически значимыми факторами прогноза развития тяжелого осложнения (табл. 4).

Обсуждение

По данным литературы, частота развития тяжелых осложнений после выполнения РЦЭ колеблется от 7 до 24% [4–5]. Сравнение между опубликованными сериями затруднено в связи с вариативностью определений «большого» осложнения, использованием различных и часто четко не очерченных временных рамок для регистрации осложнения, нередким невключением амбулаторных

данных в анализ и отсутствием стандартизированной классификации тяжести осложнений [6].

Недавнее принятие системы Клавьяна [3] в качестве стандартной классификации хирургических осложнений в научных исследованиях, а также рекомендации по описанию осложнений в хирургической литературе, представленные R.C. Martin и соавт. [7], дали возможность использовать более системный подход к изучению осложнений. Это привело к появлению ряда публикаций, посвященных оценке риска развития осложнений [8–10], и изучению эффективности вмешательств, направленных на снижение этого риска [11].

Так, A. Shabsigh и соавт. [8] после проведения тщательного анализа большой серии РЦЭ выявили тяжелые осложнения (III–V степени по модифицированной

Таблица 3. Результаты моновариантного анализа

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ИМТ > 25 против < 25	2,08	1,03–4,18	0,04
Ортотопический резервуар против остальных	0,5	0,24–1,03	0,06
Операция Брикера против остальных	2,1	0,94–4,7	0,07
Число выполненных хирургом РЦЭ (> 100 против < 100)	0,54	0,27–1,06	0,07
Длительность операции (1 ч)	1,19	0,83–1,72	0,3
Возраст > 60 лет	1,31	0,67–2,57	0,4
Индекс коморбидности Чарльсона ≥ 1	1,28	0,65–2,52	0,5
Гетеротопический резервуар против остальных	1,41	0,4–4,96	0,6
Опыт хирурга (> 40 против < 40)	1,47	0,34–6,42	0,6
Стадия IV против I–III	1,15	0,57–2,34	0,7
Стадия III–IV против I–II	0,89	0,46–1,69	0,7
Остаточная опухоль	1,15	0,33–3,99	0,8
Метастатическая опухоль	0,94	0,43–2,05	0,8
G_{3-4} против G_{1-2}	0,96	0,5–1,84	0,9
Функциональный класс риска по критериям ASA 3–4 против 1–2	0,99	0,5–1,96	0,9

Таблица 4. Результаты мультивариантного анализа

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ИМТ > 25 против < 25	2,62	1,23–5,55	0,012
Число выполненных хирургом РЦЭ (> 100 против < 100)	0,48	0,24–0,99	0,048
Ортотопический резервуар против остальных	0,61	0,28–1,35	0,2

классификации Клавьеа) у 153 (13%) из 1142 пациентов в течение 90 дней и у 117 (10%) из 1142 – в течение 30 дней после выполнения операции. В мультивариантном анализе значимыми факторами риска возникновения тяжелых осложнений были возраст ($p=0,04$), предшествующие операции на брюшной полости ($p=0,03$) и уровень интраоперационной кровопотери ($p=0,04$), в то же время функциональный класс риска по ASA ($p=0,053$) и предшествующая химиотерапия ($p=0,055$) продемонстрировали тренд к статистической значимости.

G. Novara и соавт. [9] проанализировали ранние послеоперационные осложнения, развившиеся после осуществления 358 последовательных РЦЭ, с использованием стандартизованных критериев оценки осложнений. В этом исследовании всего было зарегистрировано 231 осложнение у 174 (49%) пациентов, 13% этих осложнений имели II–V степени тяжести. В моновариантном анализе единственным фактором, связанным с возникновением осложнений III–V степеней, был функциональный класс риска по ASA. В мультивариантном анализе, выполненном у пациентов с ортотопическим отведением мочи, женский пол (ОР 0,204; $p=0,017$) и класс по ASA (ОР 2,851; $p=0,013$) оказались независимыми предикторами развития тяжелого осложнения РЦЭ.

R.S. Svatek и соавт. [10] исследовали неблагоприятные эффекты, возникавшие в течение 90 дней после выполнения РЦЭ, с применением стандартизованных критериев оценки осложнений и общих критериев для побочных явлений, разработанных Национальным институтом рака США (СТС v. 3.0). Как минимум 1 осложнение наблюдалось у 152 (54%) больных, осложнения III–IV степени имели место у 40,3% пациентов. Единственным фактором, связанным с возникновением любого, в том числе тяжелого, осложнения РЦЭ, был ИМТ.

M.B. Fisher и соавт. [12] провели оценку факторов риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений РЦЭ. В моновариантном анализе статистическую значимость продемонстрировали такие показатели, как кардиологический анамнез, возраст, тип отведения мочи и индекс коморбидности Чарльсона. При мультивариантном анализе риск возникновения послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений был связан с выполнением операции Брикера ($p=0,026$; ОР 5,58; ДИ 1,23–25,36) и индексом коморбидности Чарльсона ($p=0,03$; ОР 1,28; ДИ 1,02–1,6).

J.L. Gore и соавт. [13] выполнили анализ большой американской проспективной базы данных (Nationwide Inpatient Sample) и отобрали 27 494 больных, подвергнутых РЦЭ с отведением мочи в период с 2001 по 2005 г. К сожалению, авторы не использовали стандартизованную систему классификации тяжести осложнений. В ходе проведения мультивариантного логистического регресси-

онного анализа было установлено, что пожилой возраст, ряд коморбидностей и выполнение операции в городской неуниверситетской больнице были связаны с повышенным риском развития послеоперационного осложнения терапевтического или хирургического профиля.

В нашем исследовании факторами риска возникновения тяжелых осложнений являлись индивидуальный опыт хирурга и повышенный ИМТ. Известно, что наличие повышенного ИМТ в ряде случаев приводит к увеличению технической сложности выполнения операции и может являться причиной появления технических ошибок и осложнений, особенно у менее опытных хирургов. Так, С.Т. Lee и соавт. [14] оценили влияние ИМТ на результаты РЦЭ и обнаружили, что повышение ИМТ было связано с увеличением уровня кровопотери ($p=0,004$), более длительным временем проведения операции ($p=0,006$) и возрастанием частоты развития осложнений ($p=0,01$).

Результаты нашего исследования подчеркивают тот факт, что главным источником возникновения тяжелых осложнений РЦЭ являются технические причины. Все значимые факторы, выявленные в нашем исследовании, влияют на частоту развития осложнений, по-видимому, посредством этого механизма. Попытка дать более точный прогноз развития тяжелых осложнений представляет трудную задачу вследствие субъективной природы технических ошибок операции. Тем не менее реклассификация частоты развития осложнений в зависимости от выявленного в нашем исследовании фактора риска (табл. 5) позволяет дать простые практические рекомендации: для снижения числа осложнений, возникающих после выполнения РЦЭ, больные с повышенным ИМТ должны по возможности оперироваться наиболее опытными хирургами.

Таблица 5. Группы риска развития тяжелых осложнений в зависимости от ИМТ и опыта хирурга

Группа	Число тяжелых осложнений/ число больных	%
ИМТ < 25, большой опыт	6/83	7,2
ИМТ < 25, малый/средний опыт	5/92	5,4
ИМТ > 25, большой опыт	8/101	7,9
ИМТ > 25, малый/средний опыт	18/85	21,2

Выводы

В нашем исследовании показано, что осуществление РЦЭ с отведением мочи сопровождается развитием значительного числа ранних осложнений. На результаты лечения могут влиять факторы со стороны пациента (ИМТ > 25) и хирурга (опыт), что необходимо учитывать перед выполнением операции.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M. et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55:815–25.
2. Buscarini M., Pasin E., Stein J.P. Complications of radical cystectomy. *Minerva Urol Nefrol* 2007;59:67–87.
3. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
4. Studer U.E., Burkhard F.C., Schumacher M. et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol* 2006;176(1):161–6.
5. Nieuwenhuijzen J.A., de Vries R.R., Bex A. et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53(4):834–44.
6. Donat S.M. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology* 2007;69(2):221–5.
7. Martin R.C. 2nd, Brennan M.F., Jaques D.P. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235(6):803–13.
8. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164–76.
9. Novara G., De Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009;182(3):914–21.
10. Svatek R.S., Fisher M.B., Matin S.F. et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *J Urol* 2010;183(3):929–34.
11. Roth B., Huwyler M., Studer U.E. Closure of the dorsal peritoneal layer after cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy (PLND) and its impact on the early postoperative recovery and postoperative complications: Results of a prospective randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):1–16; abstr 724.
12. Fisher M.B., Svatek R.S., Hegarty P.K. et al. Cardiac history and risk of post-cystectomy cardiac complications. *Urology* 2009;74(5):1085–9.
13. Gore J.L., Yu H.Y., Setodji C. et al.; Urologic Diseases in America Project. Urinary diversion and morbidity after radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2010;116(2):331–9.
14. Lee C.T., Dunn R.L., Chen B.T. et al. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1281–5.

Факторы прогноза при раке предстательной железы

Н.А. Горбань, А.О. Карякин
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Рак предстательной железы широко распространен, и в настоящее время очевидной является гетерогенность этого заболевания. Постоянно идут поиски факторов, позволяющих предсказать неблагоприятное течение и биологическое различие опухолей. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists) классифицировала известные в настоящее время прогностические факторы на 3 категории: I категория — факторы, прогностическая важность и успешное применение которых в практике доказаны; II — факторы, которые широко изучены биологически и клинически, но значимость которых требуется доказать в широких статистических исследованиях; III — все другие факторы, которые недостаточно изучены, чтобы продемонстрировать их прогностическую ценность. Широкое клиническое применение имеют прогностические факторы I категории, такие как уровень простатспецифического антигена, стадия TNM, градиция Глисона и состояние хирургических краев. Факторы II категории не так широко используются в клинической практике. Ценность некоторых факторов III категории (биомаркеры p53, Ki-67, Bcl-2, рецепторы андрогенов) несомненна, и со временем они претендуют на широкое применение в клинической практике. Значение молекулярно-биологических маркеров для клиники требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, опухолевая прогрессия, молекулярно-биологические маркеры

Prognostic factors in prostate cancer

N.A. Gorban, A.O. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Prostate cancer is most common and its heterogeneity is presently apparent. There is a continuous search for the factors allowing the prediction of the poor course and biological difference of tumors. The College of American Pathologists classifies the currently known prognostic factors into 3 categories: 1) the factors whose prognostic importance and successful use have been proven in practice; 2) those that have been widely studied biologically and clinically, but the significance of which needs to be proven in extensive statistical studies; 3) all other factors that have been inadequately studied to