



# **Évaluation prospective de l'état nutritionnel et risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale**

**Mémoire**

**Janie Allaire**

**Maîtrise en épidémiologie**  
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Janie Allaire, 2016



## Résumé

La cystectomie radicale est le traitement de référence pour les cancers de la vessie infiltrant le muscle. Cette chirurgie entraîne un taux élevé de complications et diminue la qualité de vie des patients à court et à long terme. Une revue de la littérature a d'abord été effectuée afin d'identifier les facteurs de l'état nutritionnel associés au risque de complications et de mortalité après la cystectomie radicale. L'hypoalbuminémie a été identifiée comme un prédicteur potentiel de la mortalité post-opératoire. Une étude de cohorte a ensuite été menée afin d'identifier des facteurs de l'état nutritionnel associés au risque de développer des complications après cette chirurgie. Un indice de masse corporelle élevé, une baisse de l'appétit, une perte de poids, une hypo-albuminémie et une hypo-préalbuminémie avant l'opération sont les facteurs qui ont été associés au développement de complications post-opératoires. Des analyses et des études supplémentaires doivent être menées dans l'optique développer des interventions qui pourraient diminuer le risque de complications après la cystectomie radicale.



## **Abstract**

Radical cystectomy is the reference treatment for muscle invasive bladder cancer. This surgery is associated with a high complication rate and has an important impact on patients' quality of life. Nutritional status influences outcomes of diseases and surgeries, but few nutritional factors have been associated with complications or mortality after radical cystectomy. We conducted a systematic review to identify factors of the nutritional status associated with the development of complications or mortality after the surgery. This review has shown that hypoalbuminemia seems to be associated with a higher risk of death after the surgery. We conducted a cohort study to identify factors of nutritional status prospectively assessed that predict complications after radical cystectomy, using a standardized reporting method of complications and optimized regression models. Preoperative high body mass index, decreased appetite, weight loss, hypoalbuminemia and hypo-prealbuminemia were associated with complications after RC in this cohort study. Clinical trials are needed to assess surgery issues of preoperative nutritional interventions.



# Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract .....	v
Table des matières .....	vii
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiii
Liste des abréviations .....	xv
Remerciements.....	xvii
Avant-propos .....	xix
Introduction générale .....	1
Chapitre 1. Problématique .....	3
1.1    Épidémiologie du cancer de la vessie .....	3
1.1.1    Taux d'incidence et prévalence .....	3
1.1.2    Facteurs de risque .....	3
1.2    Cancer de la vessie.....	5
1.2.1    Anatomie de la vessie.....	5
1.2.2    Types de cancers de la vessie.....	5
1.2.3    Dépistage.....	6
1.2.4    Diagnostic .....	6
1.2.5    Traitements du cancer de la vessie .....	8
1.3    Traitement du cancer de la vessie infiltrant le muscle et localisé : la cystectomie radicale.....	9
1.3.1    Techniques chirurgicales .....	9
1.3.2    La dérivation urinaire incontinente .....	9
1.3.3    Le réservoir urinaire .....	10
1.3.3.1    Le réservoir urinaire continent.....	10
1.3.3.2    Le réservoir orthotopique .....	10
1.3.4    Complications post-opératoires .....	10
1.3.4.1    La classification Clavien-Dindo .....	11
1.3.4.2    Critères pour rapporter les complications de chirurgies urologiques.....	12
1.3.4.3    Complications rapportées dans la littérature .....	12
1.3.5    Prévention de la mortalité et de la morbidité post-opératoire.....	14
1.3.5.1    Mesures actuellement utilisées .....	14
1.3.5.2    Le protocole Enhanced Recovery After Surgery .....	15
1.4    Épidémiologie de la dénutrition chez les patients atteints du cancer de la vessie .....	19
1.4.1    Définitions .....	19
1.4.2    Prévalence.....	19
1.4.3    Causes et facteurs de risque .....	19
1.4.3.1    L'âge .....	19
1.4.3.2    Le cancer .....	20
1.5    Dépistage et diagnostic de la dénutrition .....	23
1.5.1    Dépistage.....	23
1.5.1.1    Facteurs individuels .....	23
1.5.1.2    Outils.....	24

1.5.2	Diagnostic .....	27
1.5.3	Conséquences de la dénutrition sur les issues cliniques .....	28
1.6	Impact de l'état nutritionnel sur les issues de la cystectomie radicale.....	31
1.7	Modèles statistiques: un survol .....	33
1.7.1	Modèles utilisés dans la littérature .....	33
1.7.1.1	Régression logistique .....	33
1.7.1.2	Régression log-binomiale.....	34
1.7.2	Modèle proposé : la régression de Poisson .....	34
1.8	Objectifs et hypothèse .....	37
1.8.1	Hypothèse.....	37
1.8.2	Objectifs .....	37
1.8.3	Diagramme causal pour modèles multiples .....	38
Chapitre 2. État nutritionnel et risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale : une revue systématique de la littérature .....		39
	Résumé .....	39
	Title page.....	41
	Abstract .....	43
	Introduction.....	44
	Methods.....	44
	Search Methods .....	45
	Results.....	45
	Mortality.....	45
	Serum albumin – seven studies.....	46
	Malnutrition score – one study.....	47
	Body mass index – seven studies.....	47
	Preoperative weight loss – one study .....	49
	Morbidity.....	49
	Serum albumin – eight studies.....	49
	Nutrition Risk Score (8) – one study .....	50
	Body mass index – fifteen studies .....	51
	Preoperative weight loss – three studies .....	53
	Discussion .....	53
	Acknowledgements .....	56
	Figure .....	57
	Supplemental Figure 1. Flow Diagram .....	57
	Tables.....	59
	Table 1. Summary of the studies included in this systematic review.....	59
	Table 2. Quality assessment of studies.....	65
	References .....	67
Chapitre 3 – État nutritionnel et risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale : une étude de cohorte .....		73
	Résumé .....	73
	Title page.....	74
	Abstract .....	75

Introduction.....	76
Materials and methods .....	76
Patient Selection .....	76
Clinical care pathway and surgical technique .....	77
Nutritional evaluation .....	77
Postoperative complications .....	77
Statistical analysis.....	78
Results .....	78
Characteristics of the cohort .....	78
Complications at 7 and 90 days (Table 3).....	79
Risk of complications at 7 and 90 days (Table 4A, 4B, 5A and 5B).....	79
Discussion .....	80
Conclusions.....	82
Acknowledgements .....	83
Figure .....	85
Figure 1. Selection of study cohort.....	85
Tables .....	87
Table 1. Characteristics of study subjects (n=144) .....	87
Table 2. Factors of pre-operative nutritional evaluation (N=144) .....	88
Table 3. Distribution of complications within 7 and 90 days after RC, stratified by severity and type .....	89
Table 4A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using multiple models.....	90
Table 4B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using multiple models.....	91
Table 5A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using multiple models.....	92
Table 5B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using multiple models.....	93
References .....	94
Supplemental Material.....	98
Supplemental Table 1A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using simple models .....	98
Supplemental Table 1B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using simple models .....	99
Supplemental Table 2A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using simple models .....	100
Supplemental Table 2B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using simple models .....	101
Discussion et conclusion .....	103
Bibliographie.....	111
Annexes.....	117
Annexe A: Mini-Nutritional Assessment Short-Form (version adaptée de Rubenstein LZ <i>et al.</i> (80) pour son utilisation dans un cadre de recherche).....	117

Annexe B: Questionnaire maison (Dépistage nutritionnel de la clientèle pré-opératoire en uro-oncologie)..... 119

## Liste des tableaux

Tableau 1. Classification TNM 2009 pour le cancer de la vessie. Tableau adapté d'UICC TNM Classification of Malignant Tumours (14).....	7
Tableau 2. Classification des complications chirurgicales selon Clavien-Dindo. Tableau adapté de Dindo <i>et coll.</i> (32).....	11
Tableau 3. Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), tiré de Santé Canada (78).....	24



## Liste des figures

Figure 1. Algorithme thérapeutique pour les tumeurs vésicales. Figure tirée de Saad F et Sabbagh R (2).....	8
Figure 2. Diagramme causal.....	38



## Liste des abréviations

AE: Adverse event

BMI: Body mass index

CNST: *Canadian Nutrition Screening Tool*

ERAS: *Enhanced Recovery After Surgery*

GNRI: *Geriatric Nutritional Risk Index*

IMC: Indice de masse corporelle

MNA: *Mini Nutritional Assessment*

MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short-Form*

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NRS: *Nutritional Risk Score/Screening*

NRS-2002: *Nutritional Risk Screening de 2002*

NSQIP: National Surgical Quality Improvement Program

RC: Radical cystectomy



# Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur à la maîtrise, Dr Vincent Fradet de m'avoir accueilli dans son équipe de recherche dès ma première année au baccalauréat en nutrition. Durant ces quatre années, j'ai eu l'occasion de développer ma curiosité scientifique, mon autonomie et ma capacité d'adaptation. J'ai également eu l'opportunité de travailler avec plusieurs généreux collaborateurs, professionnels, étudiants, professeurs, infirmières, médecins et chercheurs qui ont enrichi mon parcours académique et professionnel. Je remercie mon co-directeur à la maîtrise, Dr Benoît Lamarche pour son soutien, son temps et sa considération. Je suis grandement reconnaissante pour son écoute et ses bons mots lors des moments heureux et plus laborieux. J'aimerais aussi remercier les membres de son équipe de recherche à l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels à l'Université Laval, entre autres Mme Amélie Charest et Dr Marie-Ève Labonté pour leur collaboration et soutien. Dr Caroline Léger a également été d'une aide précieuse lors de mes deux dernières années au laboratoire. Mon parcours a été enrichi par son professionnalisme, son sens critique, son écoute et ses aptitudes à travailler en équipe de façon constructive. Merci aux Drs André Caron et Molière Nguilé-Makao qui m'ont initié à la programmation et aux analyses statistiques. Ces acquis me seront utiles durant toute ma carrière. Je tiens à remercier Dr Louis Lacombe pour sa considération et de m'avoir donné l'opportunité de participer à ses projets de recherche. Un merci spécial à Hélène Hovington et Céline Veilleux pour leur aide précieuse et leur patience ainsi qu'à tous les membres du laboratoire d'Uro-Oncologie expérimentale, incluant les professionnels de recherche et infirmières.

Je remercie les Fonds de recherche du Québec – Santé de m'avoir octroyé une bourse de recherche pour les détenteurs d'un diplôme professionnel dans le cadre de ma maîtrise. Cela a grandement contribué à ma motivation et m'a permis de m'investir entièrement dans mes études.

Merci aux étudiants du Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale qui ont contribué à rendre mes journées (et soirées) plus qu'agréables.

Du fond du cœur, je tiens à remercier Yann qui m'aide tous les jours à devenir une meilleure personne. Finalement, je remercie mes parents, ma famille et mes amis pour leurs encouragements et leur soutien inconditionnel.



## Avant-propos

De nombreuses étapes ont mené à la rédaction de ce mémoire. Lors de mes quatre années au Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale, j'ai eu l'occasion de contribuer à plusieurs projets de recherche.

J'ai d'abord travaillé sur un projet pilote mené à l'Hôtel-Dieu de Québec dont le but est de déterminer les facteurs prédictifs de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. Ce travail fait l'objet d'un article qui sera soumis prochainement pour publication dans *Cancer*, dans les prochaines semaines sous le nom de *Prospective evaluation of nutritional factors to predict the risk of complications for patients undergoing radical cystectomy* et dont je suis la première auteure. Ma contribution à cet article a été l'extraction de données à partir des dossiers médicaux, les analyses statistiques, la rédaction et la révision du manuscrit. Les autres auteurs de cet article sont les Drs Caroline Léger, Tal Ben-Zvi, Molière Nguilé-Makao, Yves Fradet, Louis Lacombe et Vincent Fradet et ont tous approuvé son insertion dans ce mémoire. Vous pourrez retrouver cet article au Chapitre 3 du présent manuscrit. J'ai ensuite réalisé une revue systématique de la littérature sur l'effet de l'état nutritionnel sur le risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. Cette revue dont je suis la première auteure sera très prochainement soumise pour publication dans *The Journal of Urology*, sous le titre « Nutritional preoperative factors and risk of complications for subjects undergoing radical cystectomy : a systematic review ». Ma contribution à cette revue de la littérature a été l'identification des études à inclure, l'analyse des méthodes et des résultats, la rédaction et la révision du manuscrit. Les autres auteurs de cet article sont les Drs Tal Ben-Zvi, Benoît Lamarche, Yves Fradet, Louis Lacombe et Vincent Fradet et ont tous approuvé son insertion dans ce mémoire. Vous pourrez retrouver cette revue de la littérature à la fin du Chapitre 2 du présent manuscrit.

J'ai ensuite travaillé sur un projet d'étude clinique randomisée chez des hommes atteints du cancer de la prostate de bas grade. Le but était d'observer l'effet d'une alimentation riche en oméga-3 de source marine sur des issues biologiques intermédiaires étant liées à la progression du cancer, comparé à une intervention médicamenteuse (inhibiteurs de la 5-alpha réductase). En tant que membre de l'Ordre professionnel des diététistes du Québec depuis décembre 2013, j'ai eu l'opportunité d'effectuer les interventions nutritionnelles et le suivi des participants. Ce projet a mené à ma première publication en tant que co-auteur dans la revue *Cancer Prevention Research*, sous le nom de *Prostatic and dietary omega-3 fatty acids and prostate cancer progression during active surveillance* en 2014. Dans cet article, la composition prostatique en acides gras oméga-3 des hommes a été comparée. Le cancer de ceux qui avaient une concentration en acides gras oméga-3 élevée avait un plus faible risque de progresser en une forme plus agressive que le cancer de ceux

dont la concentration prostatique était plus faible. Ma participation à la publication a été l'extraction des données, les analyses statistiques, la rédaction et la révision du manuscrit. Ce même projet de recherche a fait l'objet de ma première publication en tant que premier auteur dans *The European Journal of Clinical Nutrition* sous le nom de *Validation of omega-3 fatty acid intake measured by a web-based food frequency questionnaire against omega-3 fatty acids in red blood cells in men with prostate cancer* au début de l'année 2015. Cet article présente la validation du questionnaire de fréquence alimentaire auto-administré en ligne développé par l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels pour mesurer l'apport alimentaire en acide gras oméga-3 marins chez des hommes atteints du cancer de la prostate. Ma contribution à cette publication a été l'extraction des données, les analyses statistiques, la rédaction et la révision du manuscrit. Ces deux articles ne sont pas insérés dans le présent mémoire afin d'en alléger le contenu et parce qu'ils ne sont pas en lien direct avec le sujet.

Dans le cadre de ce mémoire, une introduction aux concepts importants vous sera d'abord détaillée afin de faciliter la lecture des articles présentés. S'en suivront une revue de la littérature et les résultats du projet de recherche sur les prédicteurs de complications de la cystectomie radicale, présentés sous forme d'article de revue scientifique. Je terminerai par une discussion sur les objectifs et hypothèses de recherche ainsi qu'une conclusion.

Bonne lecture !

# Introduction générale

Le cancer de la vessie est le 5<sup>e</sup> cancer le plus fréquent au Canada (1). L'âge est un facteur de risque particulièrement important pour ce cancer. Le tabagisme et l'exposition professionnelle aux produits chimiques sont également des facteurs de risque considérables. Les hommes sont de trois à quatre fois plus touchés que les femmes (1).

La paroi de la vessie est constituée de trois couches de tissus : la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculuse. Les tumeurs de la vessie se développent à partir de l'épithélium de la muqueuse, soit la couche de tissu qui donne directement sur la lumière vésicale. Lorsque la tumeur prolifère jusqu'à la couche la plus externe (la musculuse), on dit qu'il y a infiltration du muscle vésical (2).

De 15 à 20% des 8 000 cancers de la vessie diagnostiqués chaque année infiltrent le muscle (3). De 10 à 25% des cancers qui n'infiltrent pas le muscle progressent ou récidivent en cancers plus agressifs au cours du suivi (3). Le traitement de référence pour ce type de cancer est la cystectomie radicale. Cette chirurgie invasive consiste en l'ablation de la vessie suivie d'une dérivation urinaire à la peau ou à la construction d'une vessie iléale raccordée à l'urètre. Malgré les innovations chirurgicales, cette intervention demeure un défi pour les chirurgiens et entraîne un taux élevé de complications.

Les prédicteurs de complications post-opératoires de la cystectomie radicale ont largement été étudiés depuis ces dernières années. Certains facteurs préopératoires comme l'âge, le sexe, la chimiothérapie néo-adjuvante, l'insuffisance rénale et les comorbidités ont été associés au risque de développer des complications post-opératoires (4). Le court délai entre la décision du traitement et le moment de la chirurgie laisse souvent peu de temps pour intervenir sur la condition des patients. Ainsi, dans l'optique d'améliorer les issues de la chirurgie, il est important d'identifier des facteurs de risque rapidement modifiables avant l'opération.

La malnutrition, ou dénutrition, est une déplétion de l'état nutritionnel causée par un état catabolique ou inflammatoire, une diminution des apports alimentaires ou une augmentation des besoins (5). Les gens atteints d'un cancer sont particulièrement à risque de malnutrition. L'effet systémique des composés produits par la tumeur, le stress psychologique causé par la maladie et les effets secondaires des traitements sont des facteurs qui peuvent entraîner une diminution des apports alimentaires et une augmentation du métabolisme (6). De plus, les patients admissibles à la cystectomie radicale souffrent souvent de plusieurs comorbidités associées à l'âge et au tabac. Conjointement au cancer, ces comorbidités participent à l'augmentation des besoins nutritionnels et au développement d'un état de dénutrition. L'évaluation de l'état nutritionnel est donc

particulièrement importante chez les patients atteints d'un cancer de la vessie infiltrant le muscle et pour qui la cystectomie radicale est indiquée.

Dans la littérature scientifique, une association a été observée entre l'hypo-albuminémie et le risque de mortalité dans les 90 jours après l'opération. Toutefois, les études actuelles ne permettent pas d'identifier des facteurs de l'état nutritionnel prédictifs de complications post-opératoires. La majorité des devis sont rétrospectifs et l'utilisation d'une méthode standardisée et validée pour classer ou rapporter les complications post-opératoires est peu fréquente. De plus, les méthodes statistiques utilisées ne sont probablement pas adaptées à la problématique. Largement utilisée, la modélisation par régression logistique considère les patients qui développent une complication post-opératoire au même titre que ceux qui en développent plusieurs. Dans le cas où plusieurs patients développent plus d'une complication, un modèle statistique qui considère le nombre de complications développées par chaque patient serait mieux adapté.

Par conséquent, des projets de recherche prospectifs qui utilisent une méthode standardisée de classification des complications et des modèles statistiques adaptés sont nécessaires afin d'observer l'impact de l'état nutritionnel sur le risque de développer des complications post-opératoires de la cystectomie radicale.

# Chapitre 1. Problématique

## 1.1 Épidémiologie du cancer de la vessie

### 1.1.1 Taux d'incidence et prévalence

Les cancers sont la première cause de mortalité au Canada (7). À l'exclusion des cancers de la peau autres que le mélanome, il est estimé que le cancer de la vessie sera le cinquième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada en 2015 (1). Il se classe au quatrième rang des cancers les plus courants chez les hommes (6,1% de tous les cancers) et au douzième rang chez les femmes (2,4% de tous les cancers) (1). Il est estimé que le taux d'incidence global ajusté pour l'âge en 2015 sera de 15,8 cas par 100 000 habitants. Chez les hommes, l'estimation du taux d'incidence est 26,2 cas par 100 000 habitants et de 7,3 cas par 100 000 habitants chez les femmes. Sur les 78 000 décès par cancer estimés en 2015, 2,9% seront causés par le cancer de la vessie. Enfin, avec un taux d'incidence d'environ 5,3 cas pour 100 000 habitants, le cancer de la vessie est le septième cancer le plus fréquent dans le monde (8).

### 1.1.2 Facteurs de risque

Comme pour la majorité des cancers, l'âge est un facteur de risque important du développement d'un cancer de la vessie (9). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans et les hommes sont de trois à quatre fois plus atteints que les femmes (9, 10). Parmi les facteurs de risque environnementaux, on retrouve l'utilisation du tabac, l'exposition professionnelle à des produits chimiques, principalement ceux de l'industrie pharmaceutique, du textile, du caoutchouc, de la métallurgie, de la peinture et des pesticides, les infections chroniques des voies urinaires et des antécédents de traitements antinéoplasiques par cyclophosphamide ou radiothérapie (9). Aucun facteur familial n'a été identifié comme facteur de risque du cancer de la vessie jusqu'à maintenant (9), bien que des études d'associations à l'échelle du génome aient identifiés certaines variations génétiques associées au cancer de la vessie (11).



## 1.2 Cancer de la vessie

### 1.2.1 Anatomie de la vessie

La vessie est un organe creux sous forme de poche dont la paroi est composée de trois couches de tissus (12). La muqueuse est directement en contact avec la lumière vésicale. Elle est composée d'une couche d'épithélium transitionnel (urothélium), suivi de tissu conjonctif et de fibres musculaires (12). La sous-muqueuse, ou le chorion, est composée de tissu conjonctif fibreux et élastique, de vaisseaux sanguins, de nerfs et de glandes (12). La dernière couche, nommée la musculuse, est composée de trois couches de fibres musculaires lisses qui permettent la contraction vésicale lors de la miction (12). Autour de la vessie se trouve une couche de graisse nommée la graisse périvésicale (12). La vessie recueille l'urine provenant des reins par les uretères et l'éjecte par l'urètre lors de la miction.

### 1.2.2 Types de cancers de la vessie

Dans 90% des cas, les tumeurs vésicales se développent à partir de l'épithélium transitionnel de la muqueuse (9, 13). Ces types de cancers sont nommés carcinomes transitionnels ou carcinomes urothéliaux. Quant aux carcinomes épidermoïdes, ils représentent moins de 5% de tous les cancers de la vessie diagnostiqués dans les pays occidentaux, mais leur incidence peut atteindre 77% dans certains pays du Moyen-Orient (13). Finalement, les adénocarcinomes représentent moins de 2% des cancers de la vessie et prennent naissance dans les cellules glandulaires de l'urothélium (13).

La classification TNM de 2009 (pour Tumeur, *Node* (ganglion) et Métastase) (14), illustrée au **Tableau 1**, est une classification utilisée pour déterminer le stade ou l'étendue du cancer de la vessie. Le « T » indique l'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale. Le « N » indique si la tumeur s'est propagée jusqu'aux ganglions et le « M » si la tumeur s'est étendue à d'autres organes. Le stade TNM est identifié par le préfixe « c » lorsqu'il est déterminé à partir de l'examen clinique et par le préfixe « p » lorsqu'il est déterminé à partir de prélèvements réséqués ou du spécimen de cystectomie (histopathologie), une chirurgie qui entraîne l'ablation de la vessie (voir la section 1.3 pour la définition de cystectomie). Un cancer est de type superficiel lorsqu'il n'atteint que la muqueuse et la sous-muqueuse. Ce type de cancer représente environ 80% des cancers vésicaux (9). Selon la classification TNM de 2009 (**Tableau 1**), les carcinomes superficiels comprennent les tumeurs papillaires (pTa), les tumeurs envahissant le chorion (pT1) et les tumeurs planes ou carcinomes *in situ* (pTis). Les cancers de la vessie superficiels comportent un risque élevé de récurrence (50 à 70%) et de progression en un cancer infiltrant le muscle (10 à 20%). Ils nécessitent donc un suivi à long terme par des cystoscopies (3, 13).

Lorsque la tumeur se propage jusqu'au muscle vésical, il s'agit d'un cancer de la vessie envahissant le muscle (9). Les tumeurs qui se propagent au-delà de la sous-muqueuse comprennent les tumeurs envahissant la musculature (pT2), celles envahissant la graisse périvésicale (pT3) et celles envahissant les organes adjacents (pT4). Les tumeurs identifiées pT2 peuvent envahir le muscle de façon superficielle (moitié interne; pT2a) ou profonde (moitié externe; pT2b). Celles identifiées pT3 peuvent envahir la graisse périvésicale de façon microscopique (pT3a) ou macroscopique (pT3b). Les tumeurs qui envahissent la prostate, l'utérus ou le vagin sont identifiées par pT4a et celles qui envahissent la paroi pelvienne ou abdominale sont identifiées par pT4b.

### 1.2.3 Dépistage

Le dépistage du cancer de la vessie ne s'effectue pas de façon systématique au Canada. Les personnes à risque élevé (exposition à des produits chimiques ou irritations chroniques de la vessie) peuvent discuter avec leur médecin d'un plan de dépistage personnalisé (9).

### 1.2.4 Diagnostic

L'hématurie, soit la présence de sang dans les urines, est présente chez 85% des patients atteints du cancer de la vessie (3, 9). Elle peut être percevable à l'œil nu (macroscopique), mais peut également n'être identifiable que par l'analyse d'une cytologie (microscopique). La prévalence du cancer de la vessie chez les patients présentant une hématurie macroscopique est de 13 à 35% et de 5 à 10% chez ceux qui présentent une hématurie microscopique (3). Une pollakiurie (l'envie d'uriner fréquemment), une nycturie (l'envie d'uriner durant la nuit), une rétention urinaire et des douleurs ou brûlures à la miction ne sont pas des symptômes spécifiques au cancer de la vessie, mais peuvent parfois en entraîner la suspicion (9). L'examen cytologique permet de détecter l'hématurie microscopique et des cellules cancéreuses dans l'urine. Elle a une sensibilité de 44% pour tous les grades de tumeurs confondus et de 80% pour les tumeurs de haut grade (15).

Si un urologue suspecte la présence d'un cancer de la vessie (par exemple par une cytologie urinaire positive ou des symptômes urinaires), il effectuera une cystoscopie afin d'aller explorer l'intérieur de la vessie à l'aide d'un endoscope (3, 13). Si une masse est observée sur la paroi vésicale, l'urologue peut effectuer une biopsie par résection trans-urétrale afin de retirer complètement la masse ou en prélever une partie (13). Le tissu prélevé est envoyé au laboratoire de pathologie pour une analyse histologique (9). Une tumeur est détectée lorsque des cellules anormales sont observées. Le pathologiste établit alors un grade basé sur la différenciation des cellules et leur vitesse apparente de croissance. Plus un grade est élevé, moins bon est le pronostic. Un grade de un est attribué si les cellules sont bien différenciées (peu de différence par rapport aux cellules épithéliales normales). Un grade de deux est attribué si elles sont modérément différenciées,

un grade de trois si elles sont peu différenciées et un grade de quatre si elles sont indifférenciées. Une tumeur sera classée de bas grade pour les grades un et deux, car ces tumeurs ont tendance à se développer lentement. Elle sera classée de haut grade pour les grades trois et quatre, car ces tumeurs ont tendance à se développer rapidement (13).

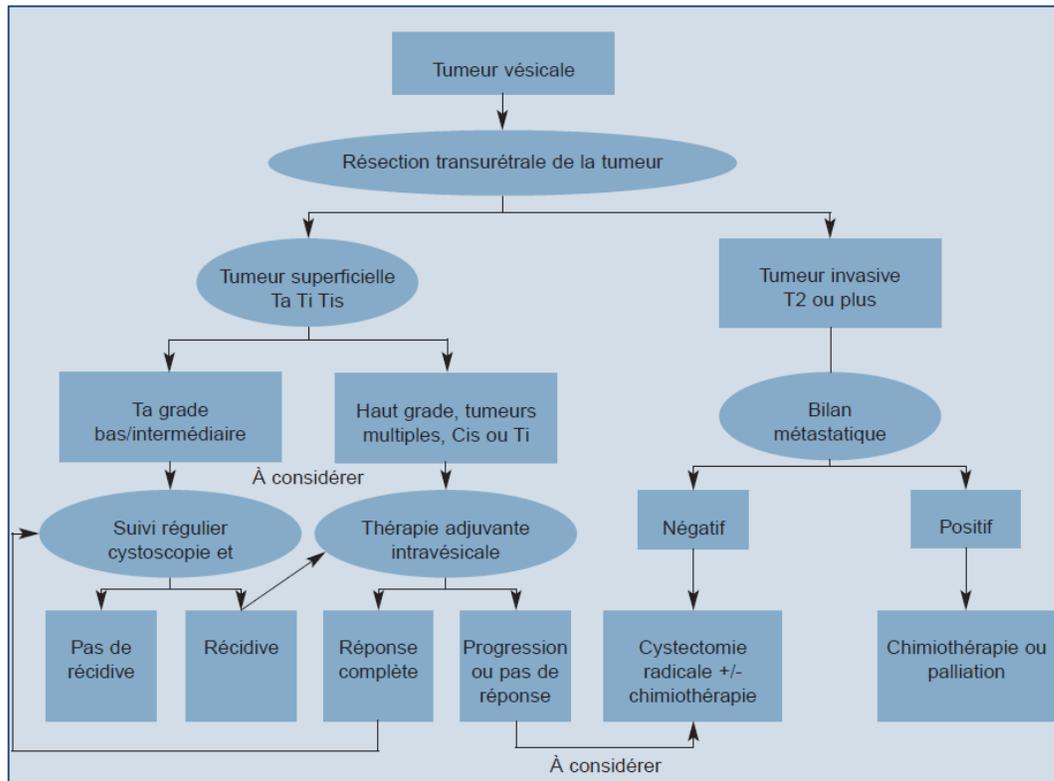
Des examens supplémentaires peuvent également être effectués pour observer l'étendue du cancer. L'échographie permet d'observer si la tumeur a atteint les organes adjacents (2). L'urétérographie rétrograde permet d'identifier si la tumeur a atteint les uretères (2). La résonance magnétique et la tomographie assistée par ordinateur de l'abdomen permettent d'évaluer l'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale, si la tumeur a atteint des ganglions pelviens ou s'il y a présence de métastases à distance comme par exemple au foie (2). Finalement, une radiographie des poumons et une scintigraphie osseuse permettent de compléter le bilan métastatique (2).

**Tableau 1. Classification TNM 2009 pour le cancer de la vessie. Tableau adapté d'UICC TNM Classification of Malignant Tumours (14)**

<b>Stade</b>	<b>Description</b>
<i>T</i>	<i>Tumeur</i>
T0	Absence de tumeur
Ta	Papillaire non-invasive
Tis	Plane (carcinome in situ)
T1	Envahissant le chorion
T2	Envahissant la musculature
T2a	Envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
T2b	Envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Envahissant la graisse périvésicale
T3a	Envahissement microscopique
T3b	Envahissement macroscopique
T4	Envahissement d'organes adjacents, de la paroi pelvienne ou abdominale
T4a	Prostate, utérus ou vagin
T4b	Paroi pelvienne ou abdominale
<i>N</i>	<i>Ganglion</i>
N0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
N1	Un seul atteint
N2	Plusieurs atteints
N3	Un ou plusieurs iliaque(s)
<i>M</i>	<i>Métastase</i>
M0	Absence
M1	Présence

### 1.2.5 Traitements du cancer de la vessie

La **Figure 1**, tirée de Saad F et Sabbagh R (2), permet de visualiser l'algorithme décisionnel des traitements selon les différents types du cancer de la vessie. Les traitements des cancers de la vessie non-infiltrant (<pT2) consistent surtout en des traitements intra-vésicaux (instillations du bacille Calmette-Guérin ou de médicaments antinéoplasiques) et endoscopiques (résection transurétrale de la vessie) (13). Les traitements des cancers infiltrant le muscle ( $\geq$ pT2) sont plus invasifs, car le risque de métastases et de mortalité est plus élevé (13). La cystectomie radicale est le traitement de choix pour le cancer de la vessie infiltrant le muscle et non-métastatique (localisé) (16). Une chimiothérapie peut parfois être commencée avant (néo-adjuvante) ou après (adjuvante) la cystectomie pour un cancer de stade pT3b. Lorsque le cancer est de stade avancé (pT4) ou a évolué en métastases (M1), les traitements peuvent consister en de la chimiothérapie à visée palliative (16). La cystectomie radicale n'est habituellement pas conseillée pour ce type de cancer. En effet, bien que la survie spécifique à cinq ans des patients après la cystectomie radicale varie de 40 à 60% pour les cancers de stade pT2N0M0, elle peut diminuer jusqu'à 10% pour le stade pT4 et à moins de 5% lorsqu'il y a la présence de métastases (13).



**Figure 1. Algorithme thérapeutique pour les tumeurs vésicales. Figure tirée de Saad F et Sabbagh R (2)**

## **1.3 Traitement du cancer de la vessie infiltrant le muscle et localisé : la cystectomie radicale**

### **1.3.1 Techniques chirurgicales**

La cystectomie radicale est le traitement de référence pour les cancers de la vessie localisés infiltrant le muscle vésical (13). L'approche par laparotomie est celle utilisée à L'Hôtel-Dieu de Québec pour ce type de chirurgie. Après l'asepsie du site d'incision, l'abdomen est ouvert pour retirer la vessie, la graisse périvésicale, le péritoine ainsi que les ganglions pelviens adjacents (lymphadénectomie pelvienne). La lymphadénectomie pelvienne sert à établir le stade du cancer (le « N » dans la classification TNM) et pourrait avoir un rôle thérapeutique chez les patients avec une faible charge tumorale ganglionnaire (pN1) (13). Chez l'homme, la cystectomie entraîne non seulement l'ablation de la vessie, mais également de la prostate et des vésicules séminales (13). Chez la femme, l'utérus, le col de l'utérus, la voûte vaginale antérieure, l'urètre et les ovaires sont également retirés (13). Les ganglions sont envoyés en pathologie après le début de la chirurgie pour une analyse histopathologique. Si les ganglions sont atteints par le cancer ou que le cancer n'est pas résécable, le chirurgien peut décider de ne pas continuer la chirurgie et d'opter pour un traitement de radiothérapie ou de chimiothérapie (13). Il existe globalement deux types de chirurgies offertes aux patients admissibles à la cystectomie radicale : la dérivation urinaire et le réservoir urinaire. Les deux types de chirurgies comportent des avantages et des inconvénients.

### **1.3.2 La dérivation urinaire incontinent**

Le chirurgien confectionne un conduit iléal qui recueillera l'urine à partir d'une portion de l'intestin grêle proximal nommé l'iléon (15 à 20 cm) (17). La technique la plus utilisée est celle de *Bricker* (18) et consiste à l'anastomose des uretères à un segment de l'iléon terminal (17). L'extrémité du conduit iléal est rattachée à la peau de l'abdomen (stomie) (17). Les patients porteurs d'un conduit iléal doivent donc porter un sac externe qui recueille constamment l'urine. C'est pour cette raison que cette dérivation est aussi nommée « la dérivation urinaire incontinent ». Il s'agit de la technique la mieux tolérée et la plus utilisée pour les personnes plus âgées ayant plusieurs comorbidités, une insuffisance rénale ou une diminution de la capacité fonctionnelle ou pour ceux dont le cancer est plus avancé ou a atteint l'urètre (4). Bien qu'elle soit la plus simple, cette technique occasionne certains désavantages dont le reflux d'urine non stérile vers les uretères qui peut entraîner des pyélonéphrites, une détérioration rénale ou des lithiases rénales (2).

### 1.3.3 Le réservoir urinaire

#### 1.3.3.1 *Le réservoir urinaire continent*

Les réservoirs urinaires continents peuvent être construits à partir du petit intestin (iléon), du côlon ou de l'estomac (17). Les uretères sont anastomosés au réservoir de façon à limiter le reflux d'urine vers les reins (2). Le réservoir est ensuite rattaché à la peau de l'abdomen (19). La principale différence avec la dérivation urinaire incontinente est que le patient doit vider son urine au moyen d'un cathéter (17). Le taux d'échecs et de complications de cette chirurgie est plus élevé qu'avec la dérivation urinaire incontinente (8). La technique d'*Indiana* (20) est un exemple de réservoir continent utilisée à l'Hôtel-Dieu de Québec.

#### 1.3.3.2 *Le réservoir orthotopique*

Cette chirurgie consiste en la construction d'une nouvelle vessie orthotopique (qui signifie « à sa place habituelle ») à partir d'un autre organe (iléon, caecum ou côlon) (2). L'urine est recueillie dans la nouvelle vessie par les uretères et est évacuée par l'urètre. L'urètre ne doit pas être atteint par la tumeur et doit être assez long pour être raccordé à la nouvelle vessie. Le patient doit expulser l'urine en relâchant les muscles du plancher pelvien et en augmentant la pression dans l'abdomen (21). Il doit donc avoir un bon état de santé général et un bon état fonctionnel (17). Advenant le cas où le patient serait incapable de vider sa nouvelle vessie, il est possible qu'il doive finalement évacuer l'urine par cathétérisme (2). La technique de *Studer* (22) nécessite l'utilisation de l'iléon pour reconstruire une nouvelle vessie et consiste en la technique de reconstruction vésicale la plus utilisée à l'Hôtel-Dieu de Québec.

### 1.3.4 Complications post-opératoires

La survie globale de la cystectomie radicale est de 50% à cinq ans pour les tumeurs confinées à la vessie, et de 37% et 31% respectivement pour les tumeurs avec extension extra-vésicale et métastases (23, 24). La survie spécifique au cancer de la vessie après la cystectomie radicale est de 57% à cinq ans (25). La durée d'hospitalisation médiane après la chirurgie varie de sept à 34 jours selon les études (26) et le taux de complications post-opératoires à 90 jours varie de 19 à 64% (4, 27). Les complications gastro-intestinales, infectieuses et de plaies sont les plus fréquentes (28-30). La mortalité à 30 jours et à 90 jours est relativement faible et varie de 0 à 4% et de 2 à 7% respectivement entre les études (4, 28).

Les complications de la cystectomie radicale ont largement été rapportées dans la littérature. Néanmoins, une revue de la littérature effectuée en 2007 par Dr Donat, uro-oncologue, chirurgienne au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* à New York et experte mondiale dans le domaine des complications post-opératoires de la cystectomie radicale, a permis de mettre en évidence le

problème d'hétérogénéité entre les études quant aux méthodes pour rapporter et classifier les complications post-opératoires des procédures urologiques (31). La conclusion de Dr Donat est que les résultats sont peu comparables entre les études, car peu d'auteurs ont utilisé des méthodes standardisées pour rapporter et classifier les complications post-opératoires et ce, même si ces méthodes sont connues et publiées.

#### 1.3.4.1 La classification Clavien-Dindo

La classification Clavien-Dindo (32) est un exemple de méthode validée et standardisée pour rapporter le grade (ou la sévérité) des complications post-opératoires la plus utilisée. Tel qu'illustré au **Tableau 2**, les complications de grade un et deux, ne nécessitent pas de traitements chirurgicaux, endoscopiques ou radiologiques. Les grades trois et quatre nécessitent des interventions plus invasives et le grade cinq désigne une complication qui a entraîné le décès. Dans la revue de Dr Donat, le grade des complications a été rapporté dans seulement 33% des 109 études publiées entre janvier 1995 et décembre 2005 (31). Toutefois, même lorsque la classification Clavien-Dindo (32) est utilisée, les résultats varient entre les études. Par exemple, la fréquence des complications de haut grade (grade trois, quatre et cinq) dans les 90 jours après la cystectomie radicale varie entre 13% (27) et 18.7% (33). Toutefois, dans le premier cas (27), seulement la complication du grade le plus élevé avait été considérée alors que dans le deuxième (33) toutes les complications avaient été considérées. Puisque les patients peuvent avoir développé plus qu'une complication de haut grade, le 13% est possiblement sous-estimé.

**Tableau 2. Classification des complications chirurgicales selon Clavien-Dindo. Tableau adapté de Dindo et coll. (32)**

Grade	Définition
I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie
II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I
III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique
IIIa	Sans anesthésie générale
IIIb	Avec anesthésie générale
IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
IVa	Défaillance d'un organe
IVb	Défaillance multi-viscérale
V	Décès

#### 1.3.4.2 Critères pour rapporter les complications de chirurgies urologiques

En 2002, Martin *et coll.* (34) ont proposé 10 critères à utiliser pour standardiser la classification des complications post-opératoires en urologie. Par exemple, selon ces critères, il est important de rapporter la méthode utilisée pour recueillir les données (prospective ou rétrospective), la durée de suivi, le taux de mortalité et de complications ou encore la sévérité et le type des complications. Seulement 66% des études incluses dans la revue de Dr Donat en 2007 avaient utilisé au moins cinq critères sur les 10 proposés (31). Les critères de Martin *et coll.* (34) ont été publiés en 2002 et la revue de Dr Donat comprenait les articles de 1995 à 2005. Il est donc possible que cette revue ait été effectuée trop tôt pour remarquer les changements suite à la publication de Martin *et coll.* (34).

#### 1.3.4.3 Complications rapportées dans la littérature

Trois études seront discutées dans cette section. Les auteurs ont déployé des efforts importants afin de rapporter et classer les complications post-opératoires selon des méthodes valides et standardisées. Il subsiste néanmoins certaines limites quant à la comparaison des résultats entre les études et seront discutées à la fin de cette section.

En 2009, Shabsigh *et coll.* (27) ont utilisé la méthode Clavien-Dindo (32) et de Martin *et coll.* (34) pour rapporter les complications de patients qui ont subi une cystectomie radicale au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* à New York de 1995 à 2005. Ils ont regroupé les complications en 11 catégories selon leur type. Les complications post-opératoires ont été compilées à partir des dossiers médicaux. Des 1 142 patients, 64% ont développé au moins une complication post-opératoire dans les 90 jours après la cystectomie, ce qui est plus élevé que les taux rapportés antérieurement (20 à 57%) (35-43). Comme la cystectomie radicale nécessite la formation d'un conduit ou d'un réservoir orthotopique à partir de l'iléon, les complications les plus fréquentes ont été d'origine gastro-intestinale (29% des complications). Ce type de complications pouvait par exemple être le développement d'un iléus, un épisode de constipation pendant plus de cinq jours, une infection au *Clostridium C. difficile*, une diarrhée ou des saignements gastro-intestinaux. Les infections se sont classées en deuxième position des complications les plus fréquentes (25% des complications). Ce type de complication pouvait par exemple être de la fièvre d'origine inconnue, des abcès, des infections des voies urinaires, une septicémie ou une uro-septicémie. La mortalité à 30 jours après l'opération a été de 1,5% dans cette cohorte.

La même année Novara *et coll.* (44) ont publié une étude chez 358 patients consécutifs de cystectomie radicale à la clinique d'urologie de l'Université de Padoue en Italie. Les dossiers médicaux des cystectomies entre 2002 et 2006 ont été révisés. Les méthodes Clavien-Dindo (32) et de Martin *et coll.* (34) ont été utilisées pour rapporter les complications post-opératoires. Néanmoins, la classification des complications par type n'est pas la même que celle utilisée par Shabsigh *et coll.*

(27). Dans cette cohorte, 49% des patients ont développé au moins une complication post-opératoire dans les 90 jours après la chirurgie. Les complications de type gastro-intestinales ont été les plus fréquentes avec 17% de toutes les complications, la prévalence des complications infectieuses a été de 7% et la mortalité à 90 jours a été de 3%.

Plus récemment, Roghmann *et coll.* (33) ont effectué une étude dans le but d'évaluer les facteurs prédictifs des complications post-opératoires chez des patients de cystectomie radicale au département d'urologie de l'Université de la Ruhr à Bochum, en Allemagne. L'information sur les complications post-opératoires a été collectée dans les dossiers médicaux, mais également par des questionnaires envoyés aux patients afin de recueillir tout évènement indésirable dans les 90 jours après la chirurgie. La classification Clavien-Dindo (32) a été utilisée pour déterminer la gravité des complications, ainsi que celle proposée par Shabsigh *et coll.* (27) en 2009 pour déterminer le type. Des 535 patients inclus, 56,4% (302) ont développé au moins une complication post-opératoire dans les 90 jours après la chirurgie. Les complications infectieuses ont été les plus fréquentes (16,4%) et les complications gastro-intestinales ne sont arrivées qu'au quatrième rang avec 10,7% des complications. Le taux de mortalité dans les 90 jours après la chirurgie a été de 3,9% dans cette cohorte, ce qui est plus élevé que celui rapporté dans l'étude de Shabsigh *et coll.* (27) à 30 jours et de Novara *et coll.* (44) à 90 jours.

La survenue des complications post-opératoires de la cystectomie radicale a largement été étudiée dans la littérature. Bien que des efforts aient été portés afin d'améliorer la qualité des méthodes, les résultats diffèrent entre les études. Des différences quant aux techniques chirurgicales utilisées, au type de chirurgie, à l'expérience des chirurgiens, aux soins hospitaliers, aux cohortes, aux devis des études, aux méthodes de classification des complications et aux définitions des complications peuvent contribuer à ces divergences. La façon de collecter les données peut aussi influencer les résultats. Par exemple, des données sur les complications post-opératoires collectées de manière prospective dans des bases de données institutionnelles peuvent représenter une autre réalité que celle des données collectées rétrospectivement dans les dossiers médicaux. Si les données sont collectées rétrospectivement, un biais d'information peut être présent. Par exemple, les médecins et les infirmières peuvent avoir omis de noter au dossier certains détails généralement moins importants (par exemple la présence de bruits abdominaux), mais qui sont importants dans un cadre de recherche sur les complications post-opératoires. De plus, il est souvent difficile d'obtenir le bilan complet des évènements post-opératoires dans le cas où le patient a été hospitalisé dans un autre hôpital ou est allé consulter dans une autre clinique. Quant aux grandes bases de données multi-institutionnelles telles que celle du *National Surgical Quality Improvement Program*, elles sont très utiles afin d'améliorer les soins, mais comportent moins de granularité des informations disponibles.

Elles sont donc moins utiles et pertinentes pour certaines questions de recherche.. Ainsi, elles ne peuvent pas être utilisées pour répondre à tous les types de questions. Enfin, l'accessibilité aux soins, le statut socioéconomique, les croyances culturelles et les centres hospitaliers sont aussi des facteurs qui peuvent influencer le type de population à l'étude et entraîner des divergences entre les résultats (45-47).

Plusieurs aspects limitent la comparaison des résultats entre les études, mais la première étape à instaurer afin d'améliorer la qualité de la littérature est d'utiliser une méthode standardisée pour rapporter les complications post-opératoires de la cystectomie radicale. Même si plusieurs méthodes pour rapporter et classer les complications sont reconnues et validées, cet aspect méthodologique est un des facteurs limitant les plus importants à la caractérisation des issues de la cystectomie radicale et à la comparaison des résultats entre les études.

### 1.3.5 Prévention de la mortalité et de la morbidité post-opératoire

Malgré la standardisation des techniques chirurgicales, l'amélioration de la gestion de l'analgésie et des protocoles de soins hospitaliers, le taux de complications de la cystectomie radicale demeure aussi élevé que 64% (27). Une revue de la littérature a été menée en 2010 sur les facteurs prédicteurs de complications post-opératoires de la cystectomie radicale (4). Des facteurs préopératoires tels que l'âge, le sexe, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, les comorbidités, une chimiothérapie néo-adjuvante et une insuffisance rénale ont été identifiés comme des facteurs de risque de développer des complications après la cystectomie radicale (4). En pratique, peu de facteurs modifiables sont évalués et modifiés avant la chirurgie.

#### 1.3.5.1 *Mesures actuellement utilisées*

Des mesures sont actuellement utilisées pour améliorer les issues de la cystectomie radicale. Puisqu'il n'y a pas de consensus quant aux pratiques à privilégier (48), les protocoles de soins varient entre les centres. Les mesures typiquement utilisées sont l'antibioprophylaxie, la préparation mécanique de l'intestin (lavement) et la thromboprophylaxie. À l'Hôtel-Dieu de Québec, les chirurgiens retirent le tube nasogastrique précocement après la chirurgie (49) dans le but d'accélérer la reprise du transit intestinal et de diminuer la durée d'hospitalisation. Ils utilisent aussi des bas de compression intermittents aux membres inférieurs après la chirurgie pour diminuer le risque de thrombose veineuse. Ils encouragent également la mobilisation précoce après l'opération.

À la demande des chirurgiens en uro-oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec a mené une revue systématique de la littérature pour déterminer l'efficacité de la préparation mécanique de l'intestin et de l'antibioprophylaxie dans le cadre de la cystectomie radicale en 2012 (48). Considérant le faible

nombre d'études sur les mesures de prévention dans le cadre de la cystectomie radicale, les recommandations ont été majoritairement basées sur des études de chirurgies colorectales. La chirurgie colorectale est comparable à la cystectomie en ce sens où il s'agit de deux chirurgies majeures qui impliquent l'ouverture de l'intestin. Toutefois, ces deux chirurgies sont aussi différentes puisque la cystectomie radicale nécessite beaucoup plus de manipulations dans la cavité abdominale que la chirurgie de l'intestin et occasionne ainsi un plus grand stress. La réadaptation est aussi souvent plus longue et plus exigeante. Ainsi, la cystectomie est une chirurgie beaucoup plus invasive que la chirurgie colorectale et des études supplémentaires doivent être menées afin d'établir des recommandations adéquates et spécifiques pour cette chirurgie.

Concernant la préparation intestinale pour vider l'intestin de son contenu avant la chirurgie, il a été observé que la fréquence des complications post-opératoires et la durée d'hospitalisation étaient similaires en absence ou présence de préparation de l'intestin la veille de la chirurgie. Puisque que l'utilisation de la préparation intestinale entraîne plusieurs effets indésirables chez les patients, il a été conseillé de la retirer progressivement dans le cadre des cystectomies radicales. Néanmoins, considérant la faible qualité des études menées sur le sujet jusqu'à maintenant, il a été recommandé de recueillir des données sur les issues de ce changement de pratique afin d'en évaluer les retombées cliniques.

Concernant l'antibioprophylaxie, les données probantes indiquent qu'elle serait utile dans le cadre des chirurgies colorectales et urologiques (chirurgies considérées comme « contaminées ») pour réduire le risque d'infections. Le régime thérapeutique (le type, la posologie, le mode d'administration) n'a pas pu être déterminé à ce jour, mais les études suggèrent qu'une combinaison de l'administration par voie intraveineuse et orale serait plus avantageuse que la voie intraveineuse seule dans l'optique de prévenir les infections. La pratique actuelle à l'Hôtel-Dieu de Québec est d'administrer l'antibiothérapie intraveineuse lors de l'induction de l'anesthésie pour la chirurgie.

Le manque de consensus sur les mesures à utiliser dans le but de réduire les complications de la cystectomie radicale entraîne des différences entre les protocoles de soins des divers hôpitaux. De plus, la pertinence des mesures utilisées est régulièrement remise en question par divers experts du domaine chirurgical. Des études supplémentaires et de qualité supérieure sont nécessaires afin de pouvoir comparer les issues de la cystectomie radicale et identifier les protocoles de soins optimaux.

#### ***1.3.5.2 Le protocole Enhanced Recovery After Surgery***

Le protocole *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) (50) a été développé pour améliorer les issues de tous les types de chirurgie en optimisant les pratiques avant, pendant et après l'opération (51). Les 22 recommandations ont été établies dans le but de réduire le stress chirurgical en optimisant l'état préopératoire du patient, les méthodes opératoires et les soins après la chirurgie

(52). Parmi les recommandations pour la cystectomie radicale, on retrouve par exemple d'éviter la préparation intestinale, de diminuer la période de jeûne avant l'opération, de minimiser l'administration de solutés durant l'opération ou de débiter l'alimentation orale précocement après la chirurgie (53). Les patients qui subissent une cystectomie radicale ont généralement plus de 60 ans et ont des comorbidités reliées au tabac (cardiovasculaires et pulmonaires). Puisqu'ils sont à risque élevé de complications post-opératoires, ils sont des candidats qui peuvent bénéficier du protocole ERAS. Jusqu'à maintenant, la majorité des recommandations actuelles pour la cystectomie radicale se basent presque exclusivement sur des évidences d'études de chirurgies colorectales (54).

Deux études cliniques randomisées ont été menées dans le but d'observer les bénéfices du protocole ERAS dans le cas des cystectomies radicales (55). Dans la première étude publiée en 2001, quatre recommandations sur 22 ont été appliquées à 15 patients randomisés dans le groupe ERAS. Les 15 autres patients du groupe contrôle ont reçu des soins réguliers (55, 56). Les quatre recommandations consistaient à optimiser l'analgésie, à retirer précocement le tube trachéal après l'opération, à forcer la mobilisation du patient et à débiter l'alimentation orale rapidement après la chirurgie. Les auteurs n'ont pas observé de différence dans la prévalence des complications post-opératoires des deux groupes. Les patients du groupe ERAS ont néanmoins présenté un retour de la fonction intestinale une journée plus tôt que le groupe contrôle. Publiée en 2014, une deuxième étude clinique randomisée a permis d'observer les effets de l'application de sept recommandations du protocole ERAS sur les issues de la cystectomie radicale chez 101 patients (56). Dans un ratio de deux pour un, 62 patients ont été randomisés dans le groupe ERAS et 39 dans le groupe contrôle (soins réguliers). Les recommandations préopératoires appliquées au groupe ERAS consistaient à éviter la préparation intestinale et à consommer une boisson riche en énergie et en protéines le jour précédant la chirurgie, et ce, jusqu'à deux heures avant le début de l'opération. Quant aux recommandations appliquées durant l'hospitalisation, elles consistaient à retirer le tube trachéal immédiatement après l'opération, permettre les liquides clairs six heures après la chirurgie (incluant le yogourt et la boisson riche en énergie et en protéines), stimuler la fonction intestinale dès le premier jour post-opératoire par 600 mg de magnésium quotidiennement, forcer la mobilisation précocement et retirer les drains au maximum deux jours après la chirurgie. Le protocole pour l'analgésie était identique et la qualité de vie des patients a été mesurée par un questionnaire au troisième et au septième jour après la chirurgie dans les deux groupes. Une amélioration de la perception de la qualité de vie a été observée dans le groupe ERAS seulement. Le groupe ERAS a développé moins de complications de plaies ( $p=0,006$ ) et de thromboses veineuses profondes ( $p=0,027$ ) et a présenté moins de fièvre ( $p=0,004$ ). Les auteurs n'ont pas observé de différence significative quant aux complications suivantes : le développement d'une hydronéphrose, une

infection des voies urinaires, l'utilisation d'antibiotiques pour les infections des voies urinaires, une complication cardiovasculaire, une embolie pulmonaire ou un iléus. Le séjour post-opératoire aux soins intensifs du groupe ERAS a été inférieur à celui du groupe contrôle (1,8 vs. 2,6 jours,  $p < 0,001$ ). Les auteurs n'ont pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui a trait au temps d'hospitalisation et au temps de retour de la fonction intestinale.

Même si le protocole ERAS semble être bénéfique aux patients de la cystectomie radicale, il subsiste une résistance au changement des pratiques actuelles (53, 57). À moyen terme, l'instauration d'un protocole ERAS permet de diminuer les coûts d'hospitalisation (58, 59), mais la réorganisation des protocoles de soins et les coûts de soins, de formation et de personnel font partie des obstacles au changement des pratiques. Puisque très peu de données probantes supportent l'utilisation du protocole ERAS dans le cadre des cystectomies radicales, des études cliniques randomisées supplémentaires doivent être menées dans le but de convaincre les experts et d'établir des recommandations particulières pour améliorer les issues de cette chirurgie invasive (50).



## **1.4 Épidémiologie de la dénutrition chez les patients atteints du cancer de la vessie**

### **1.4.1 Définitions**

La dénutrition, ou malnutrition, est causée par un déséquilibre entre l'apport énergétique, protéique ou en micronutriments, et les besoins nutritionnels (60). La cause peut non seulement être une insuffisance des apports alimentaires, mais également une augmentation des besoins (61). La dénutrition entraîne une diminution de la masse maigre, une altération des fonctions corporelles et des issues cliniques indésirables (6, 62). Elle contribue au développement de maladies en privant le corps des nutriments et de l'énergie dont il a besoin. Elle peut également être le résultat d'une maladie si cette dernière entraîne une diminution des apports alimentaires ou une augmentation des besoins nutritionnels. La dénutrition peut donc à la fois être une cause et une conséquence d'une maladie (5, 19).

### **1.4.2 Prévalence**

Selon le type de cancer, la dénutrition touche de 10 à 80% des gens qui en sont atteints (6, 63, 64). Toutefois, comme il n'y a pas de méthode de référence pour définir la dénutrition (65, 66), les méthodologies sont hétérogènes entre les études. Il est donc difficile de déterminer la prévalence exacte de la dénutrition chez la population atteinte d'un cancer. Selon la revue de littérature présentée au Chapitre 2, la prévalence de la dénutrition identifiée par le *Nutritional Risk Screening* (NRS) chez les gens atteints d'une pathologie urologique peut atteindre 46%. Le NRS est un outil basé sur la gravité de la maladie, les apports alimentaires récents, la perte de poids et l'IMC (51) qui sera détaillé à la section 1.5. Chez les gens atteints du cancer de la vessie et admissibles à la cystectomie radicale, la prévalence de la dénutrition identifiée par le NRS peut atteindre 26% (21).

### **1.4.3 Causes et facteurs de risque**

#### **1.4.3.1 L'âge**

L'avancement en âge est associé à un risque de dénutrition (19, 67). La solitude, le deuil et les moyens financiers moindres font partie des facteurs « environnementaux » ou « extrinsèques » qui contribuent à la diminution des apports alimentaires chez les personnes plus âgées. Les changements hormonaux, la médication, les troubles buccodentaires, la diminution de la vue, les problèmes cognitifs, les changements dans la composition corporelle, l'atrophie gastrique et la diminution du goût, du débit de filtration glomérulaire et de la sensation de soif sont des facteurs « intrinsèques » qui contribuent de plusieurs façons à la diminution des apports alimentaires et à

l'augmentation des besoins nutritionnels des personnes âgées (19, 67). Le vieillissement engendre aussi des modifications métaboliques comme une diminution de la synthèse musculaire squelettique en réponse aux apports protéiques (68). Ainsi, par la présence de plusieurs facteurs contribuant à la diminution des apports alimentaires et à l'augmentation des besoins nutritionnels, les personnes âgées sont particulièrement à risque de dénutrition.

#### *1.4.3.2 Le cancer*

Dans le cas d'une maladie comme le cancer, un état nutritionnel altéré peut se développer même lorsque les apports alimentaires sont adéquats (62, 69). En raison de l'impact direct de la tumeur sur la déglutition, la digestion et l'absorption, les gens atteints d'un cancer du tube gastro-intestinal, de la tête ou du cou sont à risque élevé de dénutrition (70). Néanmoins, puisque la tumeur elle-même entraîne une altération du métabolisme des nutriments et qu'elle a des effets systémiques anorexigènes et cataboliques (62), avoir un cancer, indifféremment du site ou du type, augmente le risque de dénutrition (69).

La masse maigre (muscles et organes) est grandement sollicitée chez les gens atteints d'un cancer. La néoglucogénèse, qui consiste en la synthèse de glucose à partir d'autres substrats comme des acides aminés, est augmentée par l'effet de la tumeur (62). Cette modification du métabolisme résulte en une utilisation et une diminution anormale de la masse maigre. Une plus grande résistance périphérique à l'insuline et une diminution de la réponse insulinémique par le pancréas sont deux autres dérèglements du métabolisme glucidique qui contribuent à l'atrophie musculaire chez les gens atteints d'un cancer (62).

Quant au métabolisme lipidique, une augmentation de l'oxydation de la graisse corporelle et la mobilisation des réserves énergétiques sont les altérations les plus fréquemment notées dans le cas des cancers (62). Comme la tumeur entraîne une déplétion plus rapide des réserves énergétiques dans le corps, ce dernier doit utiliser la masse maigre pour produire les substrats énergétiques par la néoglucogénèse. Cette altération du métabolisme lipidique entraîne également une atrophie et une diminution de la force musculaire.

En ce qui a trait au métabolisme protéique, les changements les plus observés sont une diminution de la synthèse protéique musculaire et une augmentation de la synthèse hépatique de protéines inflammatoires (62). Ces protéines inflammatoires engendrent plusieurs cascades métaboliques dont l'augmentation du catabolisme musculaire et un dérèglement dans le contrôle de l'apport alimentaire par l'atteinte de l'hypothalamus (71).

Dans le cas d'un cancer de stade avancé, la dérégulation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique combiné à des mécanismes inflammatoires contribue au développement d'un état de

dénutrition quasi incurable appelé la cachexie (62). La cachexie est un état pathologique complexe caractérisé par une perte de poids involontaire, une déplétion de la masse maigre et des muscles squelettiques, de l'œdème, un affaiblissement du système immunitaire et un déclin des fonctions motrices et mentales (62). Les patients qui ont un cancer moins avancé peuvent présenter un état de dénutrition moins développé, mais non exempt de conséquences sur leur santé (69).

Contrairement aux cancers oro-pharyngés ou gastriques, la tumeur de la vessie n'atteint pas le système digestif haut. La tumeur peut toutefois occasionnellement atteindre le système digestif bas (rectum) et entraîner de la douleur et des troubles digestifs comme de la malabsorption. L'hématurie provoquée par l'invasion de la tumeur dans les tissus vésicaux peut entraîner une perte significative de sang et de protéines, surtout lorsqu'elle est sévère. Les infections urinaires causées par le reflux urinaire ou la rétention urinaire peuvent entre autres causer l'inappétence chez les patients et diminuer leur mobilité et leur capacité à se nourrir. Le cancer de la vessie infiltrant le muscle est reconnu comme étant un cancer particulièrement agressif avec un taux de prolifération élevé. Il peut s'ensuivre une augmentation du métabolisme et des besoins énergétiques qui peuvent rapidement mener à un état de dénutrition.

Le cancer de la vessie, comme tous les cancers, augmente le risque de dénutrition. Les changements métaboliques engendrés par la tumeur (69), l'âge avancé au diagnostic (19) et l'atteinte potentielle de la tumeur sur les autres organes ou le tube digestif (69) sont plusieurs facteurs qui contribuent à un risque de dénutrition élevé chez les patients atteints du cancer de la vessie.



## 1.5 Dépistage et diagnostic de la dénutrition

Les méthodes de dépistage et de diagnostic de la dénutrition sont peu différenciées dans la littérature. Les outils initialement développés pour le dépistage sont utilisés pour établir un diagnostic et il n'y a actuellement pas de critère défini et validé pour établir un diagnostic de dénutrition. Bien que cela ne soit pas une pratique conseillée, des facteurs indépendants comme l'albumine sérique (albuminémie), la perte de poids ou l'IMC sont souvent utilisés afin d'évaluer l'état nutritionnel (diagnostic) dans un cadre de recherche. Ces facteurs ne sont pas nécessairement le reflet de l'état nutritionnel lorsqu'ils sont utilisés seuls.

### 1.5.1 Dépistage

Le dépistage permet d'identifier les patients qui sont à risque de dénutrition et qui pourraient bénéficier d'une intervention nutritionnelle dans le but de prévenir les complications associées. Bien qu'il n'y ait pas de consensus quant au meilleur outil à utiliser pour dépister la dénutrition (21, 65), un dépistage est recommandé chez les patients atteints d'un cancer puisqu'ils sont à risque élevé de dénutrition (10).

#### 1.5.1.1 Facteurs individuels

L'albuminémie, l'IMC et la perte de poids sont trois facteurs traditionnellement utilisés pour dépister la dénutrition. Toutefois, leur utilisation en tant que facteurs individuels de l'état nutritionnel comporte certaines limites et n'est pas conseillée.

L'albumine est un des facteurs les plus utilisés dans la littérature pour évaluer l'état nutritionnel (66). Il s'agit d'une protéine plasmatique qui compte pour 40% de la synthèse protéique hépatique. Ses deux rôles majeurs dans le corps sont le transport de molécules (comme des hormones et des acides gras) et le maintien de la pression oncotique dans le sang (66, 72). La synthèse hépatique de l'albumine dépend en partie de l'apport alimentaire en protéines, mais les niveaux sériques dépendent de plusieurs autres facteurs (66). En effet, une limite importante à son utilisation est qu'il ne s'agit pas d'un facteur spécifique à la déplétion de l'état nutritionnel (65, 66, 72). Les niveaux sériques d'albumine peuvent être augmentés par la prise de corticostéroïdes et la déshydratation et peuvent être diminués dans le cas de maladies aiguës ou inflammatoires, de maladies hépatiques ou rénales sévères, de malabsorption, de surcharge liquidienne ou de déficience en zinc (66). Ainsi, l'albuminémie est un facteur non spécifique de l'état nutritionnel et son utilisation peut à la fois sur- et sous-diagnostiquer la dénutrition.

L'IMC est un deuxième facteur à considérer avec précautions. Il est calculé en divisant la masse en kg par la taille en mètres élevée au carré ( $\text{kg/m}^2$ ). Il est traditionnellement utilisé pour évaluer si une

personne a un poids adéquat pour sa taille (**Tableau 3**). Brièvement, un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> est considéré comme adéquat, de moins de 18 kg/m<sup>2</sup> comme insuffisant et de plus de 25,0 kg/m<sup>2</sup> comme trop élevé. Bien que des valeurs d'IMC sous la normale (< 18 kg/m<sup>2</sup>) soient généralement une indication de dénutrition, des valeurs d'IMC de 19 à 25 kg/m<sup>2</sup> ou supérieures à 25 kg/m<sup>2</sup> ne sont pas gage d'un état nutritionnel adéquat. En effet, une personne avec un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> peut être à risque de dénutrition. Par exemple, si ses apports alimentaires sont insuffisants depuis plusieurs jours, il est possible que ses fonctions corporelles soient altérées et sa masse maigre diminuée. Cet état où la dénutrition est cachée par un poids corporel normal ou élevé est connu sous le nom d'obésité sarcopénique (73). Il est donc important de considérer plusieurs facteurs lors de l'évaluation nutritionnelle et de considérer l'état global du patient.

La perte de poids est le troisième facteur individuel le plus utilisé pour dépister la dénutrition. La perte de poids doit être calculée pour une période de temps donnée selon le poids actuel et le poids habituel. Néanmoins, la perte de poids n'est pas rapportée de façon standardisée entre les études (74-76). L'*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* a récemment proposé une perte de poids de plus de 10% du poids habituel comme un facteur de risque de dénutrition pour les adultes et les personnes plus âgées et ce, peu importe la période de temps (77). Sur une période de trois mois, une perte de poids de plus de 5% du poids habituel est considérée comme significative. Toutefois, la perte de poids seule est insuffisante pour établir un diagnostic de dénutrition (16). Les critères diagnostiques seront discutés à la section 1.5.2.

**Tableau 3. Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), tiré de Santé Canada (78)**

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risque de développer des problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 – 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 – 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 – 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 – 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	≥ 40	Extrêmement élevé

#### 1.5.1.2 Outils

Les effets délétères de la dénutrition suscitent un si grand intérêt qu'une panoplie d'outils de dépistage ont été développés pour la pratique clinique (79). En réalité, la dénutrition est sous-diagnostiquée chez les patients âgés ambulatoires et hospitalisés et peu d'entre eux reçoivent un soutien nutritionnel (79). Certains outils ont été développés pour des populations et des raisons

précises alors que d'autres sont moins spécifiques (65). Puisqu'il n'y a pas de consensus quant à la meilleure méthode ou le meilleur outil à utiliser pour dépister la dénutrition (65), une variété d'outils est utilisée parmi les diverses études publiées dans la littérature (65). Les outils de dépistage peuvent être utilisés par d'autres professionnels de la santé que les nutritionnistes. Le *Mini Nutritional Assessment-Short Form* (MNA-SF), le NRS-2002 (version 2002 du NRS) et le *Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI) seront discutés ci-dessous.

Le MNA-SF (80) et le NRS-2002 (81) sont des outils qui sont utilisés afin de pouvoir identifier les patients plus âgés ( $\geq 65$  ans) qui sont à risque élevé, moyen ou faible de dénutrition (77). Le MNA-Short form (SF) est version allégée du *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (82) qui a été développé dans le but de diminuer le temps d'administration (environ 10 minutes pour le MNA et 3 minutes pour le MNA-SF) (82). Le MNA et le MNA-SF sont surtout utilisés pour dépister le risque de dénutrition chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) hospitalisées ou en communauté (82). Un score de 30 points est attribué au participant à partir de 18 questions sur l'anthropométrie, l'apport alimentaire, l'évaluation globale (état fonctionnel et cognitif, médicaments, autonomie, mobilité, maladie inflammatoire) et sur l'autoévaluation du participant. Ce score permet de le classer dans une des trois catégories suivantes : état nutritionnel normal (score inférieur à 17), à risque modéré de dénutrition (score entre 17 et 23,5) ou à risque élevé de dénutrition (score supérieur à 24). Le MNA a été développé et validé chez des personnes âgées de 65 à 90 ans frêles ou en santé dans deux études successives à Toulouse en France au début des années 90 (82-84). Le développement du MNA a d'abord été effectué 105 sujets âgés frêles et 50 sujets âgés en santé entre 1990 et 1991 (83). Les résultats de l'outil ont été comparés avec ceux d'une évaluation clinique plus complète de l'état nutritionnel des participants incluant plusieurs mesures anthropométriques et plis cutanés, une évaluation nutritionnelle complète (histoire diététique, journal alimentaire de 3 jours et questionnaire de fréquence alimentaire) et plusieurs marqueurs biochimiques (albumine, préalbumine, transferrine, protéine de liaison du rétinol, protéine C-réactive, l'alpha-1-glycoprotéine acide, la céruloplasmine, le cholestérol, les triglycérides, les vitamines A, D, E, B1, B2, B6, B9 et B12, le cuivre, le zinc, l'hématocrite, l'hémoglobine et le nombre total de globules rouges) (83). L'état nutritionnel a été comparé entre les deux méthodes (évaluation clinique et MNA). La validation a été effectuée par analyse en composantes principales et par analyse discriminante.

L'étude de validation a ensuite été menée dans une seconde cohorte de 120 sujets âgés frêles en 1993 afin de déterminer la capacité discriminante du MNA à classer les participants dans une des trois catégories (état nutritionnel normal, à risque modéré de dénutrition et à risque élevé de dénutrition) (84). Les résultats du MNA ont été comparés à une évaluation nutritionnelle plus complète par analyse discriminante. Les participants ont été classés dans la même catégorie entre

les deux méthodes à 88%. Ces résultats suggèrent que le MNA est un outil valide pour dépister l'état nutritionnel des gens âgés hospitalisés et en communauté.

La forme courte du MNA (MNA-SF) a été développée afin de faciliter son utilisation en clinique et permet d'évaluer rapidement six facteurs : la mobilité, le statut fonctionnel du patient, l'état mental, les apports alimentaires récents, la perte de poids et l'IMC (80). Cet outil a été développé et validé en 2001 chez les 155 sujets âgés de l'étude de développement du MNA à Toulouse en France (80). Afin de développer la forme courte, les auteurs ont sélectionné les questions les plus importantes du MNA en fonction de leur corrélation avec le score total du MNA. Ils ont calculé la spécificité et la sensibilité de chaque question et la spécificité et sensibilité du groupe de questions sélectionnées. Des corrélations de Pearson ont été effectuées entre chaque question sélectionnée et le score total du MNA. Les questions dont les corrélations étaient les plus élevées ont été conservées et des corrélations inter-questions ont été calculées afin d'éliminer la redondance. Des analyses de cohérence interne ont été effectuées afin de déterminer le nombre de questions à conserver. La sensibilité et la spécificité du MNA-SF ont été calculées en comparaison avec l'évaluation clinique complète de l'état nutritionnel. Cette validation a montré que le MNA-SF est un outil valide et sensible du dépistage du risque de dénutrition avec une proportion de faux-négatifs à 3,5%. Considérant que le MNA-SF a une proportion de faux-positifs de 34,3%, la forme longue de l'outil devrait être utilisée pour confirmer les résultats dans le cas où le MNA-SF identifierait un risque de malnutrition.

Le NRS-2002 a été développé et validé à partir des résultats de 128 études cliniques dans l'optique de faire un dépistage chez ceux qui pourraient bénéficier d'un soutien nutritionnel (65, 81, 85). Le NRS-2002 attribue un score allant de 0 à 6 selon la gravité de la maladie, les apports alimentaires récents, la perte de poids et l'IMC. Un score de 3 et plus indique un risque de dénutrition. Les études cliniques incluses dans cette étude de validation devaient avoir comparé l'effet d'un soutien nutritionnel et l'absence d'un soutien nutritionnel. Les auteurs ont calculé le score du NRS-2002 à *posteriori* chez les 8944 patients de 128 études cliniques afin de déterminer sa capacité à prédire si un patient pourrait bénéficier d'un soutien nutritionnel ou non. Les résultats ont montré que les patients classés à risque de dénutrition (score de 3 et plus), avaient une probabilité plus grande de bénéficier d'un soutien nutritionnel. Cet outil peut être utilisé chez les adultes et les personnes plus âgées. Bien qu'il s'agisse d'une évaluation indirecte de l'état nutritionnel, cet outil est d'intérêt puisqu'il permet de mesurer directement si un patient pourrait bénéficier d'un soutien nutritionnel.

Un autre outil utilisé pour dépister la dénutrition et prédire le risque de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) hospitalisées est le GNRI (86). Il a été développé à partir du Nutritional Risk Index (87). Basé sur l'albuminémie, le poids actuel et le poids usuel, cet outil permet

d'identifier le risque de complications, d'une hospitalisation prolongée ou de mortalité. Le GNRI identifie les patients comme étant à risque nutritionnel élevé (score inférieur à 82), à risque modéré (score entre 82 et 91), à faible risque (score entre 92 et 98) ou sans risque nutritionnel (score supérieur à 98). Dans un premier temps, il a été validé en 2005 chez 181 patients âgés de 65 ans et plus admis dans une unité de réhabilitation gériatrique en France quant à sa capacité à prédire différentes issues cliniques liées à un état nutritionnel détérioré (86). Dans un deuxième temps, il a été validé chez 2474 patients âgés consécutifs de 65 ans et plus admis à la même unité de réhabilitation (86). Les patients ont été suivis durant six mois afin de recenser les complications infectieuses et les plaies de lit (escarres). Les rapports de cotes de mortalité et de complications pour chaque groupe identifié par le GNRI a été calculée par régression logistique. Les résultats ont montré que la cote de mortalité et de complications suite à l'admission était plus élevée dans les groupes à risque élevé, modéré et faible comparé au groupe avec absence de risque nutritionnel tel qu'identifié par le GNRI. Ainsi, un risque nutritionnel identifié par le GNRI permettrait de prédire le risque de complications suite à l'admission à l'hôpital, mais ne nous permet pas d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un soutien nutritionnel.

Le MNA-SF, le NRS et le GNRI sont quelques un des multiples outils développés pour dépister le risque de dénutrition. Toutefois, tel qu'identifié par une revue de la littérature menée en 2014 (65), aucun outil de dépistage nutritionnel permet à la fois d'identifier un risque d'état nutritionnel altéré et de prédire les issues cliniques liées à cet état nutritionnel. De plus, les méthodes de validation de ces outils peuvent entraîner certains biais qui seront davantage discutés dans la discussion de ce manuscrit. Dépendamment de l'information désirée et des objectifs de recherche, l'utilisation de ces outils peut potentiellement induire des biais d'information dans un cadre de recherche.

### 1.5.2 Diagnostic

L'évaluation nutritionnelle est l'étape entre le dépistage et le diagnostic. Elle permet de recueillir de l'information sur l'état nutritionnel du patient et de déterminer les causes potentielles de la dénutrition. Une évaluation globale du patient doit être effectuée pour pouvoir poser le diagnostic nutritionnel et établir le plan d'intervention (77). Contrairement au dépistage, le diagnostic demande une expertise plus développée et doit être basé sur le jugement clinique du nutritionniste.

Actuellement, il n'y a pas de consensus quant aux critères à utiliser pour effectuer un diagnostic de malnutrition (65, 66). L'Académie de Nutrition et de Diététique et l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* ont conjointement tenté de remédier à ce problème dans un rapport publié en 2012 (61). Selon leurs recommandations, un diagnostic de dénutrition peut être posé si le patient répond à au moins deux des critères suivants : apport énergétique insuffisant, perte de poids, perte

de masse musculaire, perte de graisse sous-cutanée, présence d'œdème qui pourrait cacher une perte de poids et diminution de la force de préhension. Une évaluation plus approfondie de ces facteurs permet d'identifier si le patient souffre de malnutrition légère ou sévère. Ces critères sont actuellement utilisés au CHU de Québec-Université Laval afin d'établir un diagnostic de dénutrition, mais nécessitent encore une validation en clinique quant à leur valeur diagnostique.

Dans une publication récente de 2015, l'*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* a emboîté le pas de leur équivalent américain en suggérant une liste critères pour établir un diagnostic de dénutrition (77). Les critères proposés sont : un IMC inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> ou la combinaison entre une perte de poids et un IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup> pour les personnes de moins 70 ans, ou inférieur à 22 kg/m<sup>2</sup> pour les personnes de 70 ans et plus, ou encore un faible indice de masse maigre (mesuré à partir de la masse, de la grandeur et du pourcentage de gras). Bien que cette évaluation soit plus rapide que celle proposée par l'Académie de Nutrition et de Diététique et l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, elle permet de considérer moins de facteurs importants du risque de la dénutrition. Cette suggestion nécessite donc d'être validée en clinique en ce qui a trait à sa valeur diagnostique.

### 1.5.3 Conséquences de la dénutrition sur les issues cliniques

Les effets de la dénutrition sur les issues cliniques d'une maladie suscitent l'intérêt depuis plusieurs décennies. Déjà en 1936, Dr Studley mentionnait dans un article publié dans *The Journal of the American Medical Association* que la perte de poids était un facteur de risque de complications chez les patients de chirurgies d'ulcères peptiques (88). En privant le corps des nutriments indispensables au bon fonctionnement immunitaire, la dénutrition cause entre autres une diminution de la prolifération lymphocytaire qui augmente le risque d'infections (19). Elle occasionne également une altération fonctionnelle de la plupart des organes et des muscles (89). En général, la dénutrition contribue à l'augmentation de la mortalité, de la morbidité, du taux d'admission et de réadmission à l'hôpital, du risque de chutes et des coûts d'hospitalisation et à la diminution de l'autonomie et de la qualité de vie (19, 60, 79, 90). Tel que vu précédemment, l'âge et la présence de la tumeur sont deux facteurs qui augmentent le risque de dénutrition chez les patients atteints d'un cancer de la vessie et éligibles à la cystectomie radicale.

Peu d'études se sont intéressées au statut nutritionnel et le risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. Comme la cystectomie radicale nécessite la plupart du temps l'ablation d'une partie de l'intestin, il est intéressant d'observer les résultats d'études sur les chirurgies du tube gastro-intestinal. Un groupe de chercheurs suisses a évalué 608 patients consécutifs admis pour une chirurgie du tube gastro-intestinal, toutes causes confondues (91). Le risque de dénutrition a été

évalué avant l'opération par le NRS-2002 (outil de dépistage) et le statut nutritionnel (IMC, perte de poids et apports alimentaires récents) (81, 91). L'âge médian était de 51,2 ans (écart interquartile de 18,0 à 89,8 ans). Tous types de chirurgies gastro-intestinales confondues, la proportion de gens qui avaient développé au moins une complication était plus élevée dans le groupe des patients identifiés comme étant à risque de dénutrition comparé au groupe qui n'était pas à risque de dénutrition (40% et 16%,  $p < 0,001$ ). De plus, la proportion de gens à risque de dénutrition était plus élevée chez les patients atteints d'un cancer que chez ceux atteints d'une maladie bénigne (40% et 8%,  $p < 0,001$ ). La durée d'hospitalisation des patients à risque de dénutrition était six jours plus longue que celle du groupe qui n'était pas à risque de dénutrition ( $p < 0,001$ ). Dans le modèle de régression logistique multiple, le cancer (RC 2,98,  $p < 0,001$ ), le risque nutritionnel (RC 2,75,  $p = 0,001$ ), le statut nutritionnel (RC 4,51,  $p < 0,001$ ) et la sévérité de la maladie (RC 3,64,  $p < 0,001$ ) étaient des facteurs de risque indépendants de développer des complications post-opératoires.

Dans une autre étude publiée en 2014, le risque de dénutrition chez 545 patients consécutifs de chirurgie pour un cancer colorectal a également été associé à la morbidité post-opératoire (92). L'âge médian était de 62,9 ans (écart interquartile de 20 à 92 ans) et la prévalence du risque de dénutrition était de 28% dans cette cohorte. La perte de poids préopératoire et un risque de dénutrition identifié par le NRS-2002 ont été associés à un risque augmenté de complications post-opératoires dans les modèles de régression logistique (RC 2,31,  $p = 0,002$  et RC 3,05,  $p = 0,045$  respectivement). La durée d'hospitalisation était plus élevée chez le groupe à risque nutritionnel que chez le groupe avec un état nutritionnel normal (8,9 et 7,8 jours,  $p = 0,019$ ). La même tendance a été observée en comparant le groupe qui avait perdu du poids avant l'opération et le groupe dont le poids était resté stable (8,7 et 7,7 jours,  $p = 0,018$ ). L'IMC et l'albuminémie n'ont pas été associés au risque de complications dans cette étude.

Concernant le lien entre l'âge, l'état nutritionnel et les issues d'une maladie ou d'une chirurgie, une étude australienne publiée en 2012 a été effectuée chez une cohorte de 2 076 patients de plus de 65 ans et admis à l'hôpital pour des soins subaigus (93). L'évaluation nutritionnelle a été effectuée de manière rétrospective grâce au MNA (80). Selon le MNA, 53% des patients étaient à risque de dénutrition et 30% étaient dénutris à leur admission à l'hôpital (93). La médiane de la durée d'hospitalisation chez le groupe dénutri et à risque de dénutrition était respectivement de 14 et de six jours de plus que la durée d'hospitalisation du groupe avec un état nutritionnel normal ( $p < 0,001$ ). Durant les 18 mois de suivi, le risque de décès du groupe dénutri était plus de trois fois le risque du groupe avec un état nutritionnel normal (rapport des risques instantanés de 3,41, IC 95% 1,07 à 10,87). Toutefois, la courbe de survie globale du groupe à risque de dénutrition était semblable à celle du groupe avec un état nutritionnel normal.

Finalement, une autre étude suisse publiée en 2014 a été menée chez 1 767 patients âgés de 65 ans et plus et admis à l'hôpital pour diverses raisons (94). Le but était de déterminer l'impact de la dénutrition sur la mortalité toutes causes (94). Les patients identifiés à risque de dénutrition et présentant de la dénutrition selon le MNA avaient un risque de mortalité à quatre ans plus élevé que le groupe dont l'état nutritionnel était normal (rapport des risques instantanés de 1,56, IC 95% 1,18 à 2,07 et 3,71, IC 95% 2,28 à 6,04), même après l'ajustement pour les variables potentiellement confondantes.

La déplétion de l'état nutritionnel diminue la qualité de vie et l'autonomie et augmente le risque de mortalité et de morbidité en général. La cystectomie radicale est une chirurgie invasive associée à un taux élevé de complications post-opératoires. Puisque les patients admissibles à la cystectomie radicale ont un risque élevé de développer des complications, leur état nutritionnel devrait être évalué d'emblée avant l'opération dans l'optique d'intervenir et de prévenir certaines issues indésirables associées à la dénutrition.

## **1.6 Impact de l'état nutritionnel sur les issues de la cystectomie radicale**

L'état nutritionnel a un impact sur la mortalité et les issues d'une maladie ou d'une chirurgie (19, 60, 79, 90). Aucun facteur connu et utilisable en clinique permet actuellement d'identifier les sujets à risque élevé de complications post-opératoire après la cystectomie radicale. Une revue systématique de la littérature récente sur ce sujet est présentée au Chapitre 2 du présent manuscrit. Cette revue systématique de la littérature récente a permis de constater que :

- Une hypoalbuminémie semble associée à un risque de mortalité plus élevé après la cystectomie radicale.
- Un IMC élevé (>30 kg/m<sup>2</sup>) semble associé à un risque plus élevé de développer une thrombose veineuse après la cystectomie radicale.
- Seulement un groupe de chercheur a évalué l'état nutritionnel par un outil (NRS); les autres ont utilisé des facteurs individuels de l'état nutritionnel.
- Seulement 23% des auteurs ont utilisé une méthode standardisée pour rapporter les complications post-opératoires de la cystectomie radicale.
- Le risque de biais de sélection est élevé.
- Les méthodes statistiques sont hétérogènes.
- Les résultats sont hétérogènes.



## 1.7 Modèles statistiques: un survol

### 1.7.1 Modèles utilisés dans la littérature

Dans la revue de la littérature présentée au Chapitre 2 de ce manuscrit, les modèles de régression utilisés pour estimer le risque de complications post-opératoires sont la régression logistique et la régression log-binomiale. Toutefois, ces modèles semblent mal adaptés à la problématique car ils considèrent les patients qui ont développé une complication au même titre que les patients qui en ont développé plusieurs. Le modèle de Poisson, qui considère un décompte du nombre de complications développées par les patients dans le temps, serait mieux adapté à cette situation.

#### 1.7.1.1 Régression logistique

La régression logistique permet de mesurer la force de l'association entre une exposition et une issue dichotomie donnée (maladie) (95). La régression logistique permet de comparer la cote de la maladie du groupe de patients exposés et celle du groupe de patients qui ne sont pas exposés (96). La cote est calculée dans chaque groupe (patients exposés et non exposés) de la façon suivante : le nombre de patients qui sont malades divisé par le nombre de patients qui ne sont pas malades. Le rapport de cotes est calculé en divisant la cote du groupe de patients exposés par la cote du groupe de patients non exposés (96).

Prenons la dénutrition comme exposition et la présence d'au moins une complication post-opératoire de la cystectomie radicale comme la maladie. Le rapport de cotes s'interprète comme un facteur multiplicatif de la cote de développer au moins une complication post-opératoire dans le groupe de patients exposés (à risque de dénutrition) comparé au groupe de patients non exposés (état nutritionnel normal). Le modèle de régression logistique général se présente comme suit :

$$\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_i x_i + \dots + \beta_k x_k$$

où  $\pi$  est la cote de l'issue (maladie) chez les exposés,  $\beta_0$  où  $X$  est le vecteur des expositions et  $\beta$  le vecteur des coefficients des expositions. Le rapport de cotes pour  $X$  s'estime en effectuant l'exponentielle de  $\beta$  (96).

La particularité de la régression logistique est que l'issue est obligatoirement dichotomique (présence/absence). Ainsi, elle ne considère pas le nombre de complications développées par un même patient. Dans l'étude de cohorte présentée au Chapitre 3 de ce manuscrit, certains patients ont développé jusqu'à 13 complications post-opératoires dans les 90 jours après la cystectomie radicale (résultats non présentés). Il semble donc inadéquat de considérer tous les patients qui ont développé au moins une complication dans le même groupe.

### 1.7.1.2 Régression log-binomiale

La régression log-binomiale permet de mesurer la force de l'association entre une exposition et une issue dichotomique donnée (maladie), au même titre que la régression logistique (95). Toutefois, plutôt que de comparer la cote, la régression log-binomiale est utilisée pour comparer le risque de développer la maladie dans le groupe de patients exposés comparé au groupe de patients non exposés (97). Le risque est calculé dans chaque groupe (patients exposés et non exposés) de la façon suivante : le nombre de patients qui ont développé la maladie divisé par le nombre total d'individus dans ce groupe (97). Le rapport de risques se calcule en divisant le risque du groupe de patients exposés par le risque du groupe de patients non exposés, ce qui est beaucoup plus intuitif que le rapport de cotes (97).

Dans le cas présent, il s'interprète comme un facteur multiplicatif du risque de développer au moins une complication post-opératoire dans le groupe de patients exposés (à risque de dénutrition) comparé au groupe de patients non exposés (état nutritionnel normal). Le modèle de régression log-binomiale se présente comme suit :

$$\ln(\pi) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_i x_i + \dots + \beta_k x_k$$

où X est le vecteur des expositions et  $\beta$  le vecteur des coefficients des expositions. Le rapport de risques se calcule en effectuant l'exponentielle de  $\beta$  (97).

Lorsque la fréquence de l'issue est élevée (>10%), qu'il n'est donc pas rare de développer au moins une complication par exemple, le rapport de cotes obtenu par la régression logistique surestime le rapport de risques obtenu par la régression log-binomiale (97). Dans la littérature actuelle, la prévalence des patients qui ont développé au moins une complication peut atteindre 64% (27). Ainsi, dans le cas des cystectomies radicales, il faut considérer que le rapport des cotes n'équivaut pas au rapport de risques. Au même titre que la régression logistique, le modèle log-binomial considère un patient qui a développé plusieurs complications de la même façon qu'un patient qui a développé une seule complication.

### 1.7.2 Modèle proposé : la régression de Poisson

Le modèle de régression de Poisson permet de mesurer la force de l'association entre une exposition et une issue dichotomique donnée (maladie), mais en effectuant un décompte du nombre de complications dans le temps. Ce modèle fait partie de la famille des modèles linéaires généralisés dont la fonction de lien est le log de la moyenne du nombre d'évènements ( $\lambda$ ) dans un intervalle de temps donné (97). La distribution des évènements, sachant des expositions données, suit une loi de Poisson (97). Le modèle de régression de Poisson se présente comme suit :

$$\ln(\lambda) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_i x_i + \dots + \beta_k x_k$$

où  $\lambda$  est le nombre moyen des évènements dans un intervalle de temps,  $X$  le vecteur des expositions et  $\beta$  le vecteur des coefficients des expositions. Le rapport de risque de développer un nombre de complications moyen dans un intervalle de temps donné se calcule en effectuant l'exponentielle de  $\beta$ .

Prenons la dénutrition comme exposition et le décompte du nombre de complications post-opératoires comme maladie. Dans le cas présent, en effectuant l'exponentielle de  $\beta$  directement, on obtient le rapport de risques de développer un nombre moyen de complications ( $\lambda$ ), dans un intervalle de temps donné entre le groupe de patients à risque de dénutrition et le groupe de patients qui n'est pas à risque (97). En considérant le nombre de complications post-opératoires, le modèle de régression de Poisson permet de mieux représenter la réalité. Au meilleur de nos connaissances, ce modèle n'a pas été utilisé jusqu'à maintenant pour évaluer le risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale.

Certains aspects sont à considérer lors d'une telle modélisation statistique. D'abord, la distribution des évènements, sachant les variables d'exposition, doit suivre une distribution de Poisson (97). Cette hypothèse peut être vérifiée par la réalisation d'un graphique de l'issue en fonction du temps. Dans l'étude de cohorte présentée au Chapitre 3, un graphique du décompte des complications dans un intervalle de temps donné a été produit afin de s'assurer que le décompte des complications suivait une loi de Poisson. Cette vérification nous a permis de répondre partiellement à la deuxième hypothèse du modèle, soit que les données doivent être indépendantes et identiquement distribuées (97). En réalité, ces hypothèses sont difficiles à vérifier statistiquement mais peuvent partiellement être vérifiées grâce au devis et à l'expérience clinique. Puisque nous n'avons pas observé de tendance exponentielle entre le temps et le nombre de complications développées par les sujets, nous avons estimé que l'hypothèse d'indépendance entre les évènements était respectée dans cette étude. Finalement, la moyenne doit être égale à la variance afin d'avoir une modélisation adéquate. Pour que cette hypothèse soit respectée, la déviance doit être semblable au nombre de degrés de liberté du modèle. Si cette hypothèse n'est pas respectée, la régression négative-binomiale est une des options pour remédier au problème de sur-dispersion de données.



## 1.8 Objectifs et hypothèse

À partir de la littérature nous pouvons constater que :

- La cystectomie radicale est le traitement de référence pour les cancers de la vessie infiltrant le muscle et cliniquement localisés.
- La cystectomie radicale entraîne un taux élevé de complications post-opératoires. La prévalence peut atteindre 64% à 90 jours lorsque les complications sont rapportées en utilisant une méthode standardisée.
- L'âge avancé et le cancer sont deux facteurs qui contribuent à l'augmentation du risque de dénutrition.
- La population éligible à la cystectomie radicale est à risque élevé d'atteinte de leur état nutritionnel et de leur état en général. Leur risque de développer des complications post-opératoires est donc augmenté.
- Les résultats proviennent généralement d'études rétrospectives qui ont évalué l'état nutritionnel à l'aide d'un ou deux facteurs individuels comme l'IMC et l'albuminémie.
- Aucun facteur de l'état nutritionnel n'a émergé jusqu'à la clinique comme étant prédicteur de complications post-opératoires de la cystectomie radicale jusqu'à maintenant.

### 1.8.1 Hypothèse

L'hypothèse de ce projet maîtrise est que l'atteinte de l'état nutritionnel est associée à une augmentation significative du risque de développer des complications post-opératoires à 7 et à 90 jours après une cystectomie radicale.

### 1.8.2 Objectifs

Le premier objectif de ce projet de maîtrise était d'effectuer une revue systématique de la littérature récente sur l'état nutritionnel et le risque de complications et de mortalité post-opératoires. Le second objectif était de déterminer si l'état nutritionnel évalué de façon prospective dans une cohorte de patients atteints du cancer de la vessie et éligibles à la cystectomie radicale est associé au risque de développer des complications post-opératoires à 7 (court terme) et 90 jours (plus long terme) en :

- Évaluant l'état nutritionnel de façon prospective à l'aide d'un outil validé (MNA-SF) et d'un outil utilisé depuis plus de 10 ans en uro-oncologie afin d'obtenir une évaluation plus complète. Ces deux questionnaires sont présentés aux annexes A et B.
- Utilisant une méthode standardisée pour rapporter les complications post-opératoires.
- Utilisant un modèle de régression de Poisson.

### 1.8.3 Diagramme causal pour modèles multiples

Des modèles statistiques simples et multiples ont été utilisés pour les analyses. Les facteurs potentiellement confondants ont été identifiés dans la littérature actuelle (4) et à partir de l'expérience clinique des chirurgiens. Un facteur confondant doit à la fois être associé à l'exposition (état nutritionnel) et à l'issue (complications post-opératoires) et peut potentiellement induire un biais dans l'association observée (98). En d'autres mots, un facteur confondant doit être à la fois une cause de l'issue et potentiellement observé avec l'exposition (98). Si les facteurs confondants potentiels ne sont pas considérés dans l'analyse du lien entre l'exposition et l'issue, il y a un risque que l'association observée soit au moins partiellement due aux facteurs confondants.

La **Figure 2** présente le diagramme causal utilisé pour sélectionner les variables potentiellement confondantes à intégrer dans les modèles multivariés. Après avoir lié les facteurs entre eux à l'aide de lignes fléchées, les facteurs potentiellement confondants de l'association entre l'état nutritionnel et les complications post-opératoires ont pu être identifiés. Un facteur confondant est un facteur qui permet de joindre l'exposition et l'issue sans devoir passer par le trait les reliant directement (trait gras) et sans être un facteur intermédiaire de l'association. Le sexe, l'âge, les comorbidités, la chimiothérapie néo-adjuvante et le stade du cancer sont des facteurs potentiellement confondants (trait simple), car ils sont liés à l'état nutritionnel et aux complications post-opératoires par des flèches opposées (4). Le chirurgien, le type de chirurgie et le statut fumeur (trait pointillé) n'ont pas été ajoutés au modèle multivarié puisqu'ils ne sont pas identifiés dans la littérature comme étant liés à l'exposition. Toutes les variables identifiées ont été ajoutées dans les modèles multiples pour des raisons de validité d'apparence.

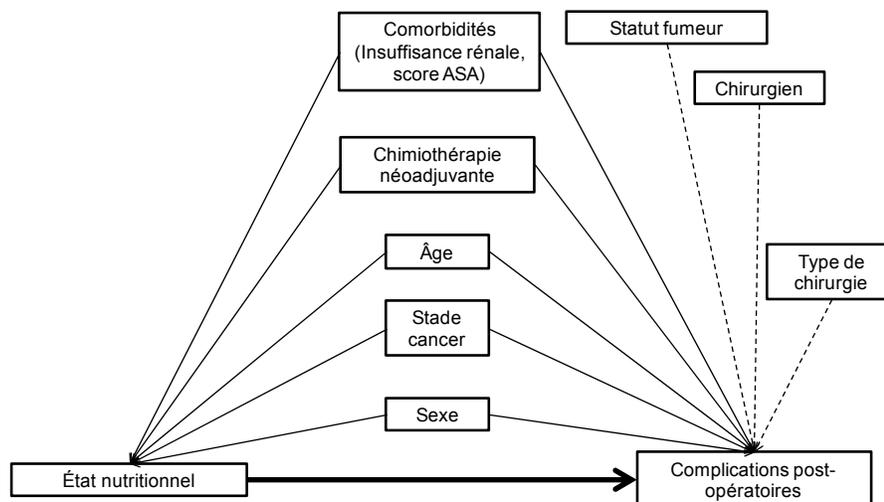


Figure 2. Diagramme causal

## **Chapitre 2. État nutritionnel et risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale : une revue systématique de la littérature**

### **Résumé**

Les complications de la cystectomie radicale ont largement été étudiées dans les dernières années. L'état nutritionnel est reconnu comme un facteur de risque du développement d'issues cliniques indésirables d'une maladie ou d'une chirurgie. Jusqu'à maintenant, peu de facteurs ont été identifiés comme prédicteurs de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'identifier les facteurs de l'état nutritionnel associés au développement de complications et de mortalité post-opératoires de la cystectomie radicale. Vingt-deux études publiées depuis 2005 ont été incluses dans cette revue systématique. Une hétérogénéité élevée a été notée entre les méthodologies. Une faible valeur d'albumine sérique a été associée à un risque plus élevé de mortalité après la cystectomie radicale et une IMC élevé (>30kg/m<sup>2</sup>) a été associé à un risque plus élevé de thrombose veineuse. Des études supplémentaires doivent être menées afin d'évaluer la capacité des outils de dépistage nutritionnel à identifier les sujets à risque de complications après la cystectomie radicale et ceux qui pourraient bénéficier d'un support nutritionnel avant la chirurgie.



## **Title page**

Nutritional preoperative factors and risk of complications for subjects undergoing radical cystectomy: a systematic review.

Janie Allaire, Tal Ben-Zvi, Benoît Lamarche, Yves Fradet, Louis Lacombe and Vincent Fradet

### **Affiliations :**

Department of Surgery, CHU de Québec-Université Laval, L'Hôtel-Dieu de Québec, Quebec, Canada (JA, TBZ, YF, LL, VF)

CHU de Québec Research Center, Laval University, Quebec, Canada (JA, TBZ, YF, LL, VF)

Institute of Nutrition and Functional Foods, Laval University, Quebec, Canada (JA, BL, VF)

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest related to the study.

### **Corresponding author:**

Vincent Fradet, MD, PhD, FRCSC (Urology)

Centre de Recherche du CHU de Québec, pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec

10, rue McMahon, suite 0852-1

Quebec, QC, G1R 2J6

Tel: 418-691-5561

Fax: 418-691-5562

[vincent.fradet@fmed.ulaval.ca](mailto:vincent.fradet@fmed.ulaval.ca)

**Financial support:** JA is recipient of a scholarship from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S) for graduate students with a Professional Degree. VF is a recipient of a FRQ-S clinician-scientist Junior 2 career award.

**Running title:** Nutrition and cystectomy complications

**Abbreviations:** AE: Adverse event; BMI: Body mass index; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NSQIP: National Surgical Quality Improvement Program; NRS: Nutritional Risk Score; RC: Radical cystectomy.



## **Abstract**

**Background:** Radical cystectomy (RC) with urinary diversion is the standard surgical treatment of muscle invasive bladder cancer but is associated with a high complications rate. Reports of RC complications have drawn much attention during recent years. While nutritional status influences the cancer subject's ability to resist and respond to surgical stress, few nutritional factors have been identified to predict the risk of developing complications after RC.

**Objective:** To conduct a systematic review to determine the current known effects of preoperative factors of nutritional status on complication after RC.

**Design:** We searched MEDLINE and EBSCO from January 2005 to November 2015. We selected all English language cohort and case-control studies evaluating preoperative nutritional status and the risk of complications or mortality after RC in bladder cancer subjects. Two reviewers performed study selection. We used the Quality Assessment Tool for Quantitative Studies for the objective assessment of studies.

**Results:** Low serum albumin value increases the risk of mortality after RC in bladder cancer subjects. High body mass index tends to increase the risk of venous thromboembolism development after RC and becomes the only relevant predictor of complications identified so far.

**Conclusions:** The broad-based approach highlighted heterogeneity between study methods and results. Prospective studies, using standardized methods of both defining and reporting complications should be conducted with the aim to identify modifiable nutritional preoperative risk factors of mortality and complications after RC.

## Introduction

Bladder cancer is the fifth most commonly diagnosed neoplasm in the United-States (1) and the most costly cancer from diagnosis to death, essentially due to the large number of procedures required for its management (2). Radical cystectomy (RC) with urinary diversion is the standard surgical treatment of muscle invasive bladder cancer. The rate of short and long-term complications after RC remains high despite major improvements in surgical techniques and perioperative subject care (3, 4). While many studies have evaluated improved surgical techniques, no modifiable preoperative risk factor of complications after RC has emerged (4, 5).

Nutritional status influences the cancer subject's ability to resist and respond to surgical stress (6). Elderly patients are especially vulnerable to deconditioning (7). As identified by a Nutritional Risk Score (NRS), the prevalence of malnutrition higher than three (8) is 20 to 50% of subjects admitted to the hospital for urological surgery (9, 10). Malnutrition has several causes in cancer subjects: psychological factors (e.g. emotional stress of having a cancer and surgery), catabolic state of the disease (e.g. tumour effects, metabolic disturbance), adverse effects of treatment (e.g. dysgeusia or anorexia from chemotherapy), the advanced age of the subjects and the major surgery itself (7). As the nutritional status is a modifiable preoperative factor, subjects could benefit from a preoperative nutritional intervention aimed at decreasing complications (9, 11). Identifying preoperative nutritional status determinants as risk factor for RC complications is therefore important in order to better evaluate RC eligible patients.

A growing body of literature has identified preoperative factors associated with complications after RC. However, results are mainly from retrospective studies (12) and from institutional and national databases. Disparities between statistical methods, quality of reporting and defining preoperative factors and surgical outcomes are important limitations making cross study comparisons difficult. We conducted a systematic review to determine the current known effects of preoperative factors of nutritional status on complication after RC.

## Methods

Using an *a priori* defined protocol, we conducted our systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses criteria (13). Experts in epidemiology, nutrition, and urological oncology with particular clinical interest in radical cystectomy, including investigators with experience in conducting systematic reviews, designed the protocol and conducted this review.

## Search Methods

We designed a strategy to identify nutritional status risk factors of complications after RC. We carried out an electronic search of MEDLINE and EBSCO databases using keywords “cystectomy” and/or “nutritional status” and/or “nutrition” and/or “nutritional” and/or “BMI” and/or “body mass index” and /or “albumin”. We retained all English language cohort and case-control studies evaluating at least one preoperative nutritional status factor and the risk of complications or mortality after RC. Considering that quality criteria for reporting surgical complications emerged in 2002 (14), we included studies published since January 2005 until November 2015.

We used the Quality Assessment Tool for Quantitative Studies developed by the Effective Public Health Practice Project (15, 16) to objectively assess the quality of articles included in this review. Using this tool, we attributed a global score to each study based on the evaluation of six points: risk of selection bias; study design; adjustment for potential confounders; blinding; data collection method; withdrawals and dropouts (16). Validity and reliability properties of this tool meet accepted standards (17). A registered dietitian (JA) conducted the first research and analysis of articles. A urology resident (TBZ) validated the review independently and analysed the articles for inclusion and quality assessment. Disagreements were resolved by consultation with a third reviewer (VF) to reach a consensus.

## Results

We included twenty-six studies in the review (**Table 1, Supplemental Figure 1**). We listed the quality assessment of each study in **Table 2**. Six studies used at least one of these following standardized methods of reporting complications: Clavien-Dindo (18), Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 (19), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (3) classifications. The other twenty studies used length of hospital stay, occurrence of any adverse event, specific complication (ileus, delirium, symptomatic venous thromboembolism, parastomal hernia) and/or mortality as study outcomes.

## Mortality

Thirteen studies out of the twenty-six examined the relationship between any preoperative nutritional factor and mortality after RC (20-32).

### *Serum albumin – seven studies*

To examine the effect of preoperative albuminemia on mortality, a range of cut off values was used by various authors to identify a depleted nutritional status; less than 3.5 g/dl (20, 23, 24, 26), 3.7 g/dl (21), 4.0 g/dl (25) or a continuous variable (22).

Based on the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database, Hollenbeck *et al.* (20) retrospectively analyzed data of 2538 subjects who underwent RC between 1991 and 2002. Mean age of the sample was 65.5 years (SD 9.9). They prospectively collected complications of 123 Veterans Affairs Medical Centers nationwide. Information on preoperative serum albumin was missing for 27.7% of subjects. Using logistic regression, subjects with serum albumin <3.5 g/dl (21.5% of subjects) had higher risk of mortality (OR 12.0, 95% CI 2.8 to 51.0) than subjects with serum albumin >4.1 g/dl within 90 days after RC.

Six other studies also examined the relationship between serum albumin and mortality after RC utilizing institutional data (21-25). Morgan *et al.* (21) retrospectively reviewed data of 220 consecutive subjects 75 years old and up (mean age of 78.8) at Vanderbilt University Medical Center. Due to missing data, only 169 subjects were included in the analysis (76.8% of the eligible cohort).

Compared with subjects having a normal albuminemia (defined as  $\geq 3.7$  g/dl; 82% of study subjects), subjects with a low preoperative albuminemia (<3.7 g/dl; 18%) had a higher risk of mortality within 90 days after RC, using Cox regression (HR 2.50, 95% CI 1.40 to 4.45).

Garg *et al.* (22) retrospectively reviewed data of 1320 subjects who underwent RC at MSKCC. From the cohort, 223 of subjects were excluded (16.9%) due to insufficient follow-up, non-urothelial malignancies at the final pathology, serum albumin obtained >60 days before RC or missing serum albumin. Median age was 68 years old (IQR 60 to 75). They observed an inverse association between albuminemia (modeled continuously) and risk of mortality within 90 days after RC, using logistic regression (OR per unit increase in albumin 0.33, 95% CI 0.14 to 0.75).

Djaladat *et al.* (23) reviewed records of subjects who underwent RC at Norris Comprehensive Cancer Center between 1971 and 2008. From the 1964 eligible subjects, preoperative serum albumin value was available for 1471 subjects (74.9%). They did not conduct Cox regression for mortality 90 days after RC due to low number of events (n=15). However, mortality within 90 days after RC was higher in the low serum albumin group (<3.5 g/dl; 13% of subjects) than in the normal serum albumin group ( $\geq 3.5$  g/dl) (p=0.008). This study showed a higher risk of mortality five years after RC in subjects with low serum albumin, compared with subjects having a normal albuminemia, using Cox regression (HR 1.93, 95% CI 1.43 to 2.63).

Lambert *et al.* (24) reviewed records of 238 subjects who underwent RC at Eastern Virginia Medical School from 2004 to 2011. Preoperative serum albumin data were available for 187 subjects with a

mean age of 67.4 years old (SD 10.3). They did not conduct Cox regression for mortality 90 days after RC. Low serum albumin (<3.5 g/dl) was noted in 17% of subjects and was associated with a higher risk of overall mortality (1 to 80 months), compared with subjects having albuminemia  $\geq 3.5$  g/dl (HR 1.76,  $p=0.04$ ). The stability of this measure is difficult to evaluate, as the authors did not describe variance estimates.

Chan *et al.* (25) reviewed 117 RC subjects charts in a single urology unit of Hong Kong between March 2003 and March 2011 to identify risk factors of mortality after RC. The mean age of the sample was 68 years old (SD 10). The mean preoperative albuminemia was 3.8 g/dl (SD 0.6) and 53% of subjects had a serum albumin concentration <3.9 g/dl. They identified low preoperative serum albumin as a predictor of mortality 5-year after RC, using Cox regression (HR 0.946 per unit increase, 95% CI 0.902 to 0.992,  $p=0.022$ ).

In a prospective design, Mursi *et al.* (26) analysed preoperative factors effects on early (before 30 days), late (30 to 90 days) and cumulative (before 90 days) morbidity and mortality of 31 subjects undergoing RC over a period of 3 months. The mean age of subjects was 58 years old (SD 8.89) and the mean preoperative serum albumin was 3.82 g/dl (SD 0.37). The mortality rate was higher in the low serum albumin group (<3.5 g/dl) compared with normal group ( $\geq 3.5$  g/dl) ( $p=0.048$ ), using the Chi-Square test. According to the authors, the small number of deaths ( $n=3$ ) makes this marginal difference not reliable.

#### ***Malnutrition score – one study***

Gregg *et al.* (27) defined nutritional deficiency (or malnutrition score) as the presence of one or more of the following factors: serum albumin <3.5 g/dl, BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup> or preoperative weight loss <5%. They reviewed medical records of 801 eligible subjects. Information on nutritional status was available for only 538 subjects (67.2%) including 62.3% of eligible subjects formally evaluated by a registered dietitian. Information on nutritional status of the remaining 37.7% was obtained through medical records. Nineteen percent of subjects presented one or more of the previous three factors. In comparison with subjects having a normal nutritional status defined as the absence of the same three factors, nutritional deficiency was a predictor of mortality within 90 days after RC (HR 2.91, 95% CI 1.36 to 6.23).

#### ***Body mass index – seven studies***

Novara *et al.* (28) reviewed the charts of 358 consecutive subjects who underwent RC at the Urologic Clinical of the University of Padua in Italy between January 2002 and December 2006. Complications after RC were collected according to Martin *et al.* (14) and Clavien-Dindo (18) criteria. Body mass index (BMI) was not associated with mortality within 90 days after RC in that cohort.

Mursi *et al.* (26) analysed the effect of BMI on early (before 30 days), late (30 to 90 days) and cumulative (before 90 days) mortality in 31 RC subjects. They found that BMI was not associated with mortality, using a Chi-Square test.

Chromecki *et al.* (29) investigated BMI and mortality association from a large multi-institutional study. Twelve centres worldwide provided data on 4118 subjects who underwent RC between 1979 and 2008. The median follow-up after RC was 3.7 years. BMI was analysed as both, continuous variable and categorical variables (<25 kg/m<sup>2</sup>, between 25 and 29.9 and ≥30 kg/m<sup>2</sup>). BMI ≥30kg/m<sup>2</sup> was an independent predictor of cancer-specific (HR 1.43, 95% CI 1.24 to 1.66, p<0.001) and overall mortality (HR 1.81, 95% CI 1.60 to 2.05, p<0.001) using Cox regression as well as using BMI as a continuous variable (all p values <0.001).

Maurer *et al.* (30) evaluated impact of BMI on morbidity and mortality after RC of 390 consecutive RC subjects who underwent RC from January 1986 and December 2004 in Germany. The median age of subjects was 68.0 years old (IQR 31 to 87) and the mean BMI was 25.3 kg/m<sup>2</sup>. BMI was not a predictor of mortality after RC, using Cox regression and Mann-Whitney test.

Tyson *et al.* (31) reviewed 1293 RC patient charts from the NSQIP between 2005 and 2011. They analyzed the impact of BMI (<30 vs. ≥30 kg/m<sup>2</sup>) on mortality within 30 days after RC using Fisher's exact test. They found no difference in the 30-day mortality between the two groups before and after propensity matching. The propensity score was calculated by matching a set of subjects with a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> to a control group of subjects with a BMI <30 kg/m<sup>2</sup>. They used the method of the nearest neighbour matching to calculate the propensity score.

Psutka *et al.* (32) investigated the impact of BMI and fat mass index on mortality after RC at the Mayo Clinic in Minnesota. They identified 515 subjects treated by RC between 2000 and 2008. Only 262 (51%) subjects were included in their analysis due to non-available digital imaging or poor image quality. Using Cox regression, increased BMI was associated with improved overall survival (p=0.03), while fat mass index was not. Authors compared clinico-pathological features and the survival of the 253 excluded subjects with the analytic cohort to assess the presence of selection bias. The analysis showed non-significant difference.

Butt *et al.* (33) conducted an institutional review analysis of 51 consecutive subjects of robot-assisted RC between October 2005 and April 2007 to evaluate the effect of elevated BMI on outcomes after RC. The mean BMI was 28 kg/m<sup>2</sup> and 71% of subjects were overweight or obese (≥25 kg/m<sup>2</sup>). Authors did not conduct statistical analysis as only one death occurred in the entire cohort. The follow-up time after RC was not specified.

### *Preoperative weight loss – one study*

Hollenbeck *et al.* (20) also observed an increased mortality within 90 days after RC in subjects who sustained a weight loss >10% within six months before RC compared to those sustaining a weight loss <10% or no weight loss, using logistic regression (OR 2.9, 95% CI 1.5 to 5.4).

## **Morbidity**

Twenty-one studies examined the impact of nutritional status on morbidity after RC (3, 20, 22-24, 26, 28, 30, 31, 33-44).

### *Serum albumin – eight studies*

To examine the effect of preoperative albuminemia on morbidity, the majority of authors used a cut-off of less than 3.5 g/dl (20, 23, 24, 26, 35, 36) to identify a depleted nutritional status while the other used 4.0 g/dl (22) or a continuous modeling of albuminemia (22, 34).

Hollenbeck *et al.* (20) reviewed data of 2538 RC from the NSQIP database. Compared with subjects having a serum albumin >4.1 g/dl (16.5% of subjects), subjects with low serum albumin ( $\leq$ 3.5 g/dl; 21.5%) had a higher risk of prolonged hospital length of stay after RC ( $\geq$ 30 days), using logistic regression (OR 2.1, 95% CI 1.2 to 3.8).

Garg *et al.* (22) reviewed data of 1320 subjects who underwent RC at MSKCC and used a standardized surgical complications grading system (MSKCC classification (3) and Clavien-Dindo (18)). From this cohort, 1097 (83%) subjects were included in the analysis. Compared with subjects having a normal albuminemia ( $\geq$ 4 g/dl; 96% of subjects), they observed in subjects with low albuminemia (<4 g/dl; 14% of subjects) a higher risk of any type of complications within 30 days after RC, using Fisher's exact test ( $p=0.005$ ). In particular, neurological ( $p=0.001$ ) and wound ( $p<0.001$ ) complications were more frequent. No difference was observed for complications within 60 and 90 days after RC. Modeled continuously using regression, albuminemia was inversely associated with risk of complications (all grade) within 90 days after RC (OR per unit increase in albumin 0.61, 95% CI 0.42 to 0.90).

In Lambert *et al.* (24) study, the risk of total complications was higher in the nutritionally deficient group (serum albumin  $\leq$ 3.5 g/dl, 87% of these subjects had at least one complication) compared with the normal nutritional status group (serum albumin >3.5 g/dl, 65% had at least one complication), using a 2-sample test for proportions ( $p=0.014$ ). They noted no difference in regard to immediate (minor and major) complications after RC.

Donahue *et al.* (34) reviewed 443 consecutive RC subject charts at MSKCC between 2006 and 2010 to evaluate the risk of developing parastomal hernia after one and two years after surgery. A blinded radiologist identified parastomal hernia as a radiographic evidence of the protrusion of abdominal

contents through the abdominal wall defect created by forming the stoma. Radiographic and clinical follow-up were evaluable for 386 subjects (87% of 443) and parastomal hernia occurred in 136 subjects (35% of 386). Median preoperative serum albumin concentration was 4.3 g/dl (IQR 4.1 to 4.5). They identified lower preoperative serum albumin as a risk factor of parastomal hernia after RC, using Cox regression (HR 0.43 per unit increase, 95% CI 0.25 to 0.75,  $p < 0.003$ ).

Lavallée *et al.* (35) and Johnson *et al.* (36) reviewed data of RC subjects in the NSQIP (2303 and 1431 subjects respectively). In both studies, authors did not report complications using a standardized method. Lavallée *et al.* (35) included all RC from 2006 to 2012 with 1398 subjects with available albumin data (60.7% of the eligible cohort). Compared with normal serum albumin, low serum albumin was associated with at least one complication after RC (RR 1.16, 95% CI 1.06 to 1.26), using log-binomial regression. In this study, the serum albumin value used to assess nutritional deficiency was not mentioned. Johnson *et al.* (36) reviewed charts of 1213 RC from 2005 to 2012. From this cohort, 691 subjects (57%) had available data for their nutritional status. Using logistic regression, the group with low serum albumin ( $< 3.5$  g/dl) had a higher risk of overall complications within 30 days after RC than the group with normal serum albumin ( $\geq 3.5$  g/dl) (OR 1.79, 95% CI 1.06 to 3.03). Due to a high number of missing albumin values and the method that data was presented in the article, it was impossible to ascertain the number of subjects in each group.

Djaladat *et al.* (23) defined complication as any event leading to lengthening hospital stay or re-admission before 90 days after RC. Out of the 1964 eligible subjects, 1471 (75%) had available serum albumin record. The prevalence of complication within 90 days after RC was higher in the low serum albumin group ( $< 3.5$  g/dl; 14% of subjects) than in the normal serum albumin group ( $\geq 3.5$  g/dl; 87% of subjects) ( $p = 0.03$ ). The statistical test was not reported in the study methods. They observed no difference of the complication risk within 90 days after RC using logistic regression.

Mursi *et al.* (26) classified complications after RC of 31 subjects according to the Clavien-Dindo system (18). Difference between study outcomes in the low ( $< 3.5$  g/dl) and normal ( $\geq 3.5$  g/dl) serum albumin groups was determined by the Chi-Square test. They found no difference for complication rate and grade, re-admission rate and length of hospital stay between groups.

#### ***Nutrition Risk Score (8) – one study***

Jensen *et al.* (37) used the NRS to assess malnutrition in a historical registry study of 76 subjects with malignant bladder cancer diagnosis. NRS is a score obtained by considering BMI, weight loss and severity of the disease (8). In this study, mean age was 66.0 years old (SD 9.0) and 26% of subjects were identified to be at nutritional risk (NRS  $\geq 3$ ). The aim of this study was also to identify the risk of a prolonged length of hospital stay, defined as  $\geq 11$  days. NRS was not associated with the length of hospital stay after RC.

### *Body mass index – fifteen studies*

Tyson *et al.* (31) observed the impact of BMI (<30 vs.  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) on sepsis/shock, wound events, pulmonary events, renal failure, thromboembolic and cardiovascular events, hospital length of stay, rate of returns to operating room, total operative time and total blood transfusions within 30 days after RC, on 1293 RC subjects from the NSQIP between 2005 and 2011. They found no association between BMI and any outcomes after propensity matching, using Fisher's exact test.

Potretzke *et al.* (38) reviewed medical records of 241 consecutive RC subjects from January 2004 to May 2011 to evaluate the risk of deep venous thrombosis, 90 days after surgery. Median age of the cohort was 67.1 (IQR 57.8 to 74.3) and 88 subjects (36.8%) had a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. A BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> was associated with a higher risk of deep venous thrombosis, using logistic regression (OR 4.69, 95% CI 1.70 to 12.92). Kaplan-Meier curves also showed a higher risk of venous thromboembolism over time for those having a high BMI. However, authors did not conduct statistical tests to support this observation.

Sun *et al.* (43) also observed the impact of BMI on the risk of developing venous thromboembolism following RC. They reviewed charts of 2316 RC subjects between 1971 and 2012 from a prospectively collected database at the University of Southern California Institute of Urology. The median age of the cohort was 68 (IQR 60 to 74) and the median BMI was 27 (IQR 24 to 30). A total of 109 subjects developed symptomatic venous thromboembolism within 30 days after RC, BMI was a significant predictor of symptomatic venous thromboembolism within 90 days after RC ( $p=0.0015$ ), using stepwise logistic regression.

Reyes *et al.* (44) observed the impact of BMI on outcomes after reconstruction of orthotopic neobladder. They reviewed 343 charts of subjects who underwent RC between 1992 and 2004 at the Jackson Memorial Hospital in Miami. Out of 343, 136 subjects underwent neobladder reconstruction. Only 116 RC subjects had sufficient data and were included in the analysis (34% of the initial cohort). The length of follow-up was not specified. The mean age of the cohort was 66 years old. Differences in complication rates among BMI groups (normal weight from 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>, overweight from 25 to 29.9 kg/m<sup>2</sup> and obese with 30.0 kg/m<sup>2</sup> or more) were assessed using Chi-Square test. Urinary tract infections ( $p=0.001$ ), pyelonephritis ( $p=0.04$ ), wound infections ( $p=0.04$ ) and overall complications (all types,  $p=0.012$ ) were less frequent in the normal weight group compared with overweight and obese ones.

In the Donahue *et al.* (34) study, parastomal hernia occurred in 40% of the eligible 386 RC subjects. They identified high BMI as a risk factor of parastomal hernia after one or two years after RC, using Cox regression (HR 1.08 per unit increase, 95% CI 1.05 to 1.12,  $p<0.0001$ ).

Svatek *et al.* (39) reviewed medical records of 283 consecutive RC subjects in Anderson Cancer Center between 2004 and 2006. All adverse events within 90 days after RC were identified based on subject records and graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse events, Version 3.0 (19). Modeled continuously, BMI was associated with higher risk of adverse events, using logistic regression (OR per unit increase in BMI 1.16, 95% CI 1.08 to 1.23). Similarly, they noted an increased risk of high-grade adverse events (OR per unit increase in BMI 1.10, 95% CI 1.04 to 1.16). Svatek *et al.* (40) also observed an association between BMI and the development of ileus after RC. Identification of ileus was retrospectively assessed using subject's medical records and defined by no evidence of bowel function that have caused a prolonged hospitalization beyond six days. Increasing BMI was associated with a higher risk of ileus, modeled continuously using logistic regression (OR per unit increase in BMI 1.09, 95% CI 1.03 to 1.17).

Roghmann *et al.* (41) examined complications in 535 RC subjects using the Clavien-Dindo classification (18). In logistic regression, BMI modeled continuously was associated with higher risk to develop complications (all types, OR per unit increase in BMI 1.08, 95% CI 1.03 to 1.13) and high-grade complications (grade 3 to 5, OR per unit increase in BMI 1.07, 95% CI 1.02 to 1.12).

In Johnson *et al.* (36) and Lavallée *et al.* (35) studies, BMI was not identified as a predictor of complications within 30 days after RC. With a participation rate of 45%, Large *et al.* (42) found no difference between the BMI of subjects who did or did not develop delirium. Shabsigh *et al.* (3) used a standardized reporting methodology (MSKCC classification (3) and Clavien-Dindo (18)) to define RC complications of 1320 consecutive subjects between 1995 and 2005. Due to insufficient follow-up data, this study excluded 14% of eligible subjects for analysis and did not identify BMI as a predictor of complication (any complication or high-grade complication), using logistic regression. Novara *et al.* (28) did not find any association between BMI and complications after RC in their cohort using Student t-test.

Mursi *et al.* (26) also analysed the effect of BMI on complications after RC of 31 subjects. They found no association between BMI and complication rate, readmission rate or length of hospital stay, using Chi-Square test.

Maurer *et al.* (30) evaluated the association between BMI and complications of 390 RC subjects. Mean BMI were compared between groups (with or without complication), using Mann-Whitney test. They found no BMI impact on complication development after RC, but for postoperative bleeding which was more frequent in subjects with high BMI ( $p=0.02$ ).

Butt *et al.* (33) evaluated effect of elevated BMI on the complication rate after RC of 51 robot-assisted RC subjects. They found no association between BMI and complication rate ( $p=0.77$ ), using Fisher's exact test.

### *Preoperative weight loss – three studies*

Three studies observed an association of preoperative weight loss and risk of complications. All of them used data from the NSQIP. In Hollenbeck *et al.* (20), preoperative weight loss of more than 10% was not associated with a prolonged length of the hospital stay, using logistic regression. Weight loss of more than 10% was not a predictor of complications (all types) within 30 days after RC either, in both Johnson *et al.* (36) and Lavallée *et al.* (35) studies.

## **Discussion**

In the present systematic review, we reviewed publications involving nutritional evaluation and RC complications as the reporting of post-operative complications have improved (14) in the era of modern surgical techniques and perioperative support (2005). Among the twenty-six publications, serum albumin and BMI were the two major nutritional factors studied. Low preoperative serum albumin has been reported to increase the risk of mortality and complications after RC. Based on two studies, high BMI (>30 kg/m<sup>2</sup>) seems to increase the risk of developing venous thromboembolism after RC. Preoperative weight loss and NRS were not associated with RC outcomes in this review. However due to the large heterogeneity of study designs and methods utilized in assessing nutritional status and complications, it is difficult to identify nutritional factors associated with RC complications.

More than ten years after the landmark paper published by Martin *et al.* (14), disparities in the reporting of post-operative urological oncology complications still abound in the literature (12). Partly based on Martin *et al.* (14), recommendations for reporting complications after urology procedures, Dr Donat strongly recommended the use of both, a standardized severity grading scale and a category classification method for reporting complications after RC in a report of 2007 (12). In the present systematic review, the MSKCC grading system (3), evolved from Martin *et al.* (14) recommendations, was only utilized in three studies (3, 22, 41), Clavien-Dindo severity grading scale (18) in five studies (3, 22, 26, 28, 41) and the Common terminology Criteria for Adverse Events in only one study (39, 45). Twenty studies did not utilize a standardized complications reporting tool indicating an important disparity in the literature still present at this time.

Studies are mainly from institutional and national databases and were not designed to investigate the impact of nutritional status of RC outcomes. Retrospective studies have the advantage of a less expensive access to a larger potential sampling size compared to prospective studies, however with an increased risk of selection bias. Twenty-one of the 26 studies (81%) accrued nutritional data retrospectively, similar to the 87% reported in 2007 (12). Four studies based their analysis on the NSQIP database, which is of paramount importance to assess the quality of care (20, 31, 35, 36).

Using the same database at a close time period, the cohort of Lavallée *et al.* (35) reported a sample half the size of the one used by Johnson *et al.* (36), yet selection criteria appeared similar. Despite contacting the authors, the reasons for this disparity remain unclear. Other reasons for patient exclusion included missing serum albumin data of 25% (23) and 21% (24) of eligible subjects increasing the risk of selection bias and study validity (46). Psutka *et al.* (32) conducted sensitivity analysis to test for possible bias introduced by the exclusion of patients with missing data, but this was unfortunately not discussed in the majority of the literature reported herein.

Eighteen studies observed the impact of BMI on complications and mortality after RC using regression models. Since U-shaped associations are well known regarding BMI and surgery outcomes and mortality (47, 48), assumptions of log-linearity between the independent (BMI) and the dependent (complication) variables shall be confirmed to include a continuous variable in regression modeling. It is often not stated if this was verified (30, 32, 34, 36, 39-41, 43). Others modeled BMI as categorized variables ( $>30$  vs  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> (3, 29, 31, 38),  $\geq 35$  vs  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (35) or in more than two groups (44)).

Most of the studies assessed nutritional status by one individual factor. NRS (8) was used in only one study with a small sample size of 76 subjects, despite the validity of the NRS to assess malnutrition in clinical practice (37). Further studies are needed to determine if the NRS can stratify risk of complications after RC. In a retrospective study of 125 subjects in Switzerland, NRS was associated with complications after a major urological surgery (not only RC) (10). Using the Clavien-Dindo classification (18), the Swiss found that subjects at risk of malnutrition (46%, NRS  $\geq 3$ ) had a higher risk of complications after surgery, compared to normal nutritional status subjects (NRS  $< 3$ ) (OR 3.27, 95% CI 1.33 to 8.02). Although promising, we should not directly extrapolate these results to RC.

Many authors used BMI or serum albumin individually to assess nutritional status. Despite increasing evidences that serum proteins like albumin are not specific indicators of nutritional status (49), it is still used as a single factor to diagnose malnutrition and to measure the impact of nutritional interventions. Serum protein concentration does not depend on nutritional status only, but on many other additional factors (50), such as inflammation or hydration states. BMI alone, easily affected by muscle mass, hydration status and others, cannot rule in or out the presence of malnutrition (51). In addition, five studies included in this review (20-24), observed that serum albumin was related to the severity of subject's comorbidities or disease. Ideally, more comprehensive nutritional scores integrating multiple criteria, are likely to better quantify malnutrition and risk-stratify subjects. Complications after RC are frequent with over 67% of subjects developing one or several complications (3). However, multiple and various types of complications after RC are usually not

analyzed. Only nine studies investigated the nutritional status impact on the risk to develop specific type of complications (22, 30, 31, 34, 38, 40, 42-44). Some papers used statistical test instead of (or in addition to) regression model (22, 24, 26, 28, 30, 31, 33, 40, 42, 44), which does not consider the associated potential confounders. Despite logistic or log-binomial regressions allow binary outcomes only, they represent a better estimation of the association. Regression models taking account a time-dependant complication count specific to each patient as well as the complication type, seem more adequate to assess outcomes after RC. Also, calculating a propensity score as Tyson *et al.* (31) might help to reduce potential confounding bias when using logistic regression models and statistical tests.

We conducted quality assessment for each study included in this review (**Table 2**). Only Garg *et al.* (22) and Donahue *et al.* (34) studies were identified as “strong” by the validated quality assessment tool. A global score of “moderate” was attributed to seven studies (27%) and “weak” to the remaining seventeen studies (65%). Weaknesses of studies are mainly due to the study design, control of potential confounder and data collection methods. An important limitation of the retrospective design (81% of studies) is the lack of nutritional preoperative information from the initial clinical evaluation, but a small sample size may also limit the inclusion of variables in statistical models. The use of standardized methods to define, report and classify complications after RC is a crucial factor to be implemented to move this field forward.

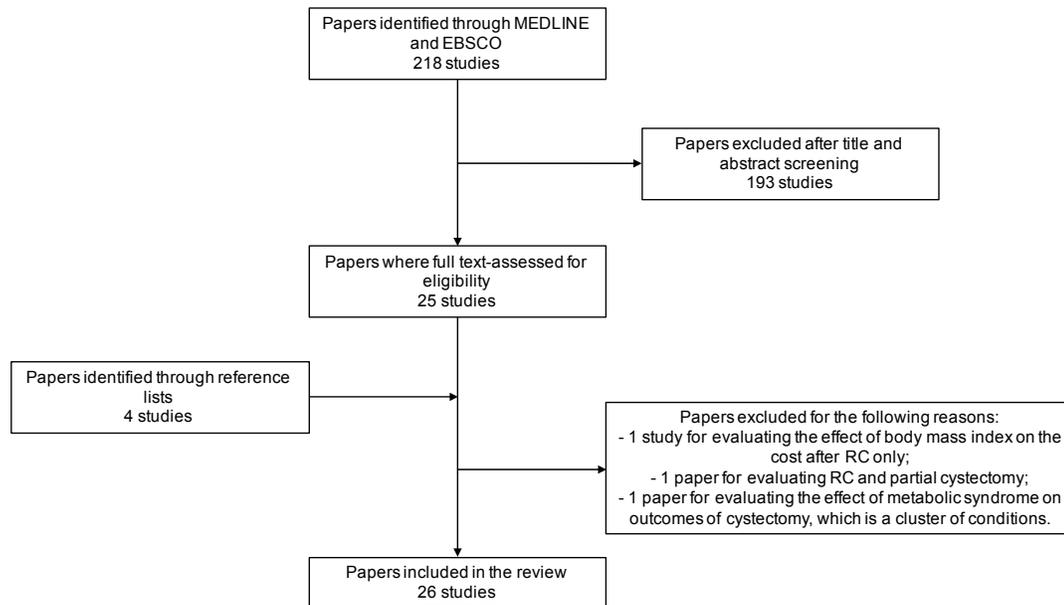
An important amount of effort has been conducted in the last ten years for a surgical amelioration of RC. With an aging population, it is of interest to identify modifiable risk factors to reduce both the morbidity and mortality after RC. The high risk of selection bias in retrospective studies, heterogeneity between methods and the use of single factor to assess nutritional status make the prediction of complications after RC difficult to achieve. Low serum albumin tends to increase the risk of mortality and high BMI (>30 kg/m<sup>2</sup>) seems to increase the risk of developing venous thromboembolism after RC. No other factor has been associated to the risk of mortality and complications after RC. Finally, more prospective studies with large sample size are needed to determine the ability of the NRS or others standardized tools to assess nutritional status to identify subjects at high risk of complications after RC.

## **Acknowledgements**

We want to thank Dre Karine Robitaille and Jean-François Pelletier for critical reading of this manuscript.

The authors' responsibilities were as follows – JA and VF designed the study protocol and wrote the manuscript; JA and TBZ conducted the data; JA, TBZ, LL and VF analyzed articles; BL and YF assisted in the interpretation of results; TBZ, LL, BL and YF edited the manuscript. None of the authors reported a conflict of interest related to the study.

## Figure



Supplemental Figure 1. Flow Diagram

From the 222 studies identified through databases and lists, 26 were included in the review.



## Tables

**Table 1. Summary of the studies included in this systematic review.**

First author	Year	Nb of eligible subjects	Factor(s) of nutritional evaluation	Outcome	Results	Methods of classification for complications
Hollenbeck (20)	2006	2538	Serum albumin and $\geq 10\%$ weight loss	Length of hospital stay (>30 days) and mortality	Logistic regression: <b>Length of stay <math>\geq 30</math> days:</b> serum albumin $\leq 3.5\text{g/dl}$ (OR 2.1, 95% CI 1.2 to 3.8). <b>Mortality within 30 days:</b> weight loss $\geq 10\%$ (OR 2.7, 95% CI 1.1 to 6.4), <b>90 days:</b> serum albumin $\leq 3.5\text{g/dl}$ , (OR 12.0, 95% CI 2.8 to 51.0), weight loss $\geq 10\%$ (OR 2.9, 95% CI 1.5 to 5.4).	-
Reyes (44)	2006	343	BMI	Neobladder-related outcomes, pyelonephritis, incisional hernia, wound infections, wound dehiscence and voiding patterns.	Chi-Square test: normal weight vs. overweight vs. obese subjects: <b>overall complications</b> ( $p=0.012$ ), <b>urinary track infection</b> ( $p=0.001$ ), <b>pyelonephritis</b> ( $p=0.04$ ), <b>wound infection</b> ( $p=0.04$ ) were less frequent in the normal weight group.	-

<b>Butt (33)</b>	2008	51	BMI	Complications rate, hospital length of stay, mortality	Kruskal-Wallis and Fisher's exact test: <b>Hospital length of stay</b> (results not provided), <b>complications rate</b> (NS), <b>mortality</b> (only one event).	-
<b>Novara (28)</b>	2009	358	BMI	All complications and high-grade complications (including mortality) within 90 days after RC	NS.	MSKCC and Clavien-Dindo
<b>Svatek (39)</b>	2009	283	BMI	Any AE within 90 days after RC	Logistic regression: <b>AE 90 days</b> : BMI (OR 1.16, 95% CI 1.08 to 1.23). <b>High-grade</b> (2-4): BMI (OR 1.10, 95% CI 1.04 to 1.16).	Common Terminology Criteria Adverse Events
<b>Shabsigh (3)</b>	2009	1320	BMI	All complications and high-grade complications within 90 days after RC	NS.	MSKCC and Clavien-Dindo
<b>Maurer (30)</b>	2010	390	BMI	Complications and mortality within 90 days after RC	Mann-Whitney test : higher BMI: <b>30-days postoperative bleeding rate</b> (p=0.02), <b>other compliations</b> (NS), <b>mortality</b> (NS). Cox regression : <b>Mortality</b> (NS).	-
<b>Svatek (40)</b>	2010	283	BMI	Ileus	Fisher's exact test: BMI (p=0.014). Logistic regression: BMI (OR 1.09, 95% CI 1.03 to 1.17)	-

<b>Morgan (21)</b>	2011	220	Serum albumin	Mortality 90 days after RC in ≥75 years old subjects	Cox regression : serum albumin <3.7g/dl (HR 2.50, 95% CI 1.40 to 4.45)	-
<b>Gregg (27)</b>	2011	905	Malnutrition was defined as one or more factor between: serum albumin <3.5 g/dl, BMI<18.5 and >5% weight loss	Overall mortality, mortality within and after 90 days after RC	Cox regression: <b>Overall survival</b> (HR 1.82, 95% CI 1.25 to 2.65), <b>within 90 days</b> (HR 2.91, 95% CI 1.36 to 6.23), <b>after 90 days</b> (HR 1.55, 95% CI 1.01 to 2.38).	-
<b>Lambert (24)</b>	2012	238	Serum albumin	Complications and overall and cancer-specific mortality after RC	2-sample test: <b>Overall complications:</b> serum albumin <3.5g/dl vs. normal serum albumin (p=0.014). Cox regression: <b>Overall survival:</b> serum albumin <3.5g/dl (HR 1.76, p=0.04), <b>cancer-specific survival:</b> NS.	-
<b>Large (42)</b>	2012	91	BMI	Delirium	NS.	-
<b>Chromecki (29)</b>	2013	4118	BMI	Cancer-specific and overall mortality	Cox regression : BMI >30 kg/m <sup>2</sup> : <b>Cancer specific mortality</b> (HR 1.43, 95% CI 1.24 to 1.66, p<0.001), <b>overall mortality</b> (HR 1.81, 95% CI 1.60 to 2.05, p<0.001). Similar results for BMI as a continuous variable (all p values <0.001).	-
<b>Mursi (26)</b>	2013	31	Serum albumin, BMI	Early (≤30 days), late (31 to 90 days) and cumulative (<90 days) readmission rate, complications rate	Chi-Square: serum albumin <3.5g/dl: higher <b>mortality rate</b> (p=0.048, but few events), NS for <b>other outcomes</b> . BMI: NS.	Clavien-Dindo

				and grade and mortality after RC		
<b>Jensen (37)</b>	2013	82	NRS	Length of hospital stay ( $\geq 11$ days)	NS.	-
<b>Djaladat (23)</b>	2013	1964	Serum albumin	Any adverse event leading to lengthening hospital stay or re-admission occurring within 90 days after RC, mortality within 90 days recurrence-free survival and overall survival at 5 years	Logistic regression: <b>Complications within 90 days</b> (NS), <b>mortality within 90 days</b> (few events n=15). Cox regression: <b>Recurrence free survival</b> (HR 1.68, 95% CI 1.16 to 2.43), <b>overall survival</b> (HR 1.93, 95% CI 1.43 to 2.63).	-
<b>Chan (25)</b>	2013	117	Serum albumin	Overall mortality rate at 5-years after RC	Cox regression: serum albumin $>3.9\text{g/dl}$ (HR 0.946, 95% CI 0.902 to 0.992, $p=0.022$ ).	-
<b>Johnson (36)</b>	2014	1213	Serum albumin, $>10\%$ weight loss within 6 month before RC and BMI	Complications within 30 days after RC	Logistic regression: serum albumin $<3.5\text{g/dl}$ (OR 1.79, 95% CI 1.06 to 3.03). BMI: NS. Weight loss: NS.	-

<b>Garg (22)</b>	2014	1320	Serum albumin	Complications within 30 and 90 days and mortality at 90 days after RC	Fisher's exact test: serum albumin <4 vs ≥4g/dl: <b>Complications at 30 days: neurological (p=0.001), wound (p&lt;0.001), any complication (p=0.005). Complications between 60 and 90 days (NS).</b> Logistic regression: <b>Grade 1 to 5 complications within 90 days:</b> (continuously, OR 0.61, 95% CI 0.42 to 0.90). <b>Mortality within 90 days:</b> (continuously, OR 0.33, 95% CI 0.14 to 0.75).	MSKCC and Clavien-Dindo
<b>Lavallée (35)</b>	2014	2303	Serum albumin, >10% weight loss within 6 month before RC and BMI	Complications within 30 days after RC	NS.	-
<b>Tyson (31)</b>	2014	1293	BMI	30-day outcomes after RC: mortality, wound events, sepsis, pulmonary events, renal failure, thromboembolic and cardiac events, hospital length of stay, rates of return to operating suite, total operative time and total blood transfusions.	Fisher's exact test: BMI <30 vs. ≥30 kg/m <sup>2</sup> : operative time (p=0,04), NS for other outcomes.	-

<b>Roghmann (41)</b>	2014	535	BMI	All complications and high-grade complications within 90 days after RC	Logistic regression: <b>Any complication</b> (OR 1.08, 95% CI 1.03 to 1.13). <b>High-grade</b> (3 and 4, OR 1.07, 95% CI 1.02 to 1.12).	MSKCC and Clavien-Dindo
<b>Donahue (34)</b>	2014	386	Serum albumin, BMI	Parastomal hernia within 2 years after RC	Cox regression: Serum albumin (modeled continuously, HR 0.43, 95% CI 0.25 to 0.75, p<0.003). BMI (modeled continuously, HR 1.08, 95% CI 1.05 to 1.12, p<0.0001).	-
<b>Psutka (32)</b>	2014	262	BMI and fat mass index	Overall survival	Cox regression: increasing BMI correlated with improved overall survival (p=0.03). Fat mass index (NS).	-
<b>Sun (43)</b>	2015	2316	BMI	Symptomatic venous thromboembolism within 90 days after RC	Logistic regression: BMI (p=0.0015)	-
<b>Potretzke (38)</b>	2015	241	BMI	Symptomatic venous thromboembolic events within 90 days after RC	Logistic regression: BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ (OR 4.69, 95% CI 1.70 to 12.92).	-

Abbreviations: AE = adverse event; BMI = body mass index; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Classification; Nb = number; NRS = Nutritional Risk Score; NS = non-statistically significant; RC = radical cystectomy.

**Table 2. Quality assessment of studies.**

First author	Year	Component ratings						Global score*
		Selection bias	Study design	Confounders	Blinding	Data collection methods (for complications)	Withdrawals and dropouts	
Hollenbeck (20)	2006	M	W	W	S	W	M	W
Reyes (44)	2006	S	M	W	W	W	M	W
Butt (33)	2008	S	M	W	W	W	M	W
Novara (28)	2006	M	M	W	S	M	M	M
Svatek (39)	2009	M	M	W	S	M	M	M
Shabsigh (3)	2009	M	W	W	S	M	M	W
Maurer (30)	2009	M	M	W	S	W	M	W
Svatek (40)	2010	M	M	W	S	W	M	W
Morgan (21)	2011	M	M	W	S	W	M	W
Gregg (27)	2011	W	W	W	S	W	M	W
Lambert (24)	2012	M	M	S	S	W	M	M
Large (42)	2012	M	W	W	W	S	M	W
Chromecki (29)	2013	S	W	M	S	S	M	M
Mursi (26)	2013	W	M	W	W	S	M	W
Jensen (37)	2013	M	W	W	S	S	M	W
Djaladat (23)	2013	M	W	S	S	W	M	W
Chan (25)	2013	W	W	W	S	W	M	W
Johnson (36)	2014	W	M	S	S	W	M	W
Garg (22)	2014	M	M	S	S	M	M	S
Lavallée (35)	2014	M	M	W	S	W	M	W

<b>Tyson (31)</b>	2014	M	M	W	M	W	M	<b>W</b>
<b>Roghmann (41)</b>	2014	M	M	W	S	M	M	<b>M</b>
<b>Donahue (34)</b>	2014	M	M	M	M	S	M	<b>S</b>
<b>Psutka (32)</b>	2014	W	M	W	W	S	M	<b>W</b>
<b>Sun (43)</b>	2015	S	M	W	M	S	M	<b>M</b>
<b>Protretzke (38)</b>	2015	W	M	S	M	M	M	<b>M</b>

---

Abbreviations: W = weak; M = moderate; S = strong

\*Global score: strong = no weak rating, moderate = one weak rating, weak = two or more weak ratings

## References

1. Institute NC. SEER Stat Fact Sheets: Bladder Cancer. In: Surveillance E, and End Results Program editor. National Cancer Institute 2015.
2. Noyes K, Singer EA, Messing EM. Healthcare economics of bladder cancer: cost-enhancing and cost-reducing factors. *Current opinion in urology*. 2008;18(5):533-9.
3. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *European urology*. 2009;55(1):164-74.
4. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Mansson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *European urology*. 2010;57(6):983-1001.
5. Richards KA, Steinberg GD. Perioperative outcomes in radical cystectomy: how to reduce morbidity? *Current opinion in urology*. 2013;23(5):456-65.
6. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
7. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(2):120-32.
8. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321-36.
9. Karl A, Staehler M, Bauer R, Tritschler S, Hocaoglu Y, Buchner A, et al. Malnutrition and clinical outcome in urological patients. *European journal of medical research*. 2011;16(10):469-72.
10. Cerantola Y, Valerio M, Hubner M, Iglesias K, Vaucher L, Jichlinski P. Are patients at nutritional risk more prone to complications after major urological surgery? *The Journal of urology*. 2013;190(6):2126-32.
11. Hupe MC, Kramer MW, Merseburger AS. Preoperative and modifiable factors to lower postoperative complications after radical cystectomy. *Current urology reports*. 2015;16(4):19.
12. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology*. 2007;69(2):221-5.
13. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015;4:1.

14. Martin RC, 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Annals of surgery*. 2002;235(6):803-13.
15. Thomas H. Quality assessment tool for quantitative studies. Effective Public Health Practice Project McMaster University, Toronto. 2003.
16. Project EPHP. Quality Assessment Tool For Quantitative Studies. Hamilton, ON: Effective Public Health Practice Project. Available from: <http://www.ehphp.ca/index.html>; 1998.
17. Thomas B, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 2004;1(3):176-84.
18. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-26.
19. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (<http://ctep.cancer.gov>). March 31, 2003.
20. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, et al. The effects of adjusting for case mix on mortality and length of stay following radical cystectomy. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 1):1363-8.
21. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2011;186(3):829-34.
22. Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int*. 2014;113(6):918-23.
23. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU international*. 2014;113(6):887-93.
24. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, Given RW, Lance RS, Riggs SB. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*. 2013;81(3):587-92.
25. Chan ES, Yip SK, Hou SM, Cheung HY, Lee WM, Ng CF. Age, tumour stage, and preoperative serum albumin level are independent predictors of mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Med J*. 2013;19(5):400-6.
26. Mursi K, ElFayoumy H, Saad I, Tawakol A, Badawy H. The effect of preoperative clinical variables on the 30- and 90-day morbidity and mortality after radical cystectomy: A single-centre study. *Arab J Urol*. 2013;11(2):152-8.

27. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of urology*. 2011;185(1):90-6.
28. Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol*. 2009;182(3):914-21.
29. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, et al. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int*. 2013;111(2):249-55.
30. Maurer T, Maurer J, Retz M, Paul R, Zantl N, Gschwend JE, et al. Influence of body mass index on operability, morbidity and disease outcome following radical cystectomy. *Urol Int*. 2009;82(4):432-9.
31. Tyson MD, Humphreys MR, Castle EP. Obese patients undergoing cystectomy: a population-based, propensity score matched analysis. *Int J Urol*. 2014;21(5):491-5.
32. Psutka SP, Boorjian SA, Moynagh MR, Schmit GD, Frank I, Carrasco A, et al. Mortality after radical cystectomy: impact of obesity versus adiposity after adjusting for skeletal muscle wasting. *J Urol*. 2015;193(5):1507-13.
33. Butt ZM, Perlmutter AE, Piacente PM, Wilding G, Tan W, Kim HL, et al. Impact of body mass index on robot-assisted radical cystectomy. *JSLs*. 2008;12(3):241-5.
34. Donahue TF, Bochner BH, Sfakianos JP, Kent M, Bernstein M, Hilton WM, et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J Urol*. 2014;191(6):1708-13.
35. Lavalley LT, Schramm D, Witiuk K, Mallick R, Fergusson D, Morash C, et al. Peri-operative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals. *PloS one*. 2014;9(10):e111281.
36. Johnson DC, Riggs SB, Nielsen ME, Matthews JE, Woods ME, Wallen EM, et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World journal of urology*. 2014.
37. Jensen BT, Laustsen S, Petersen AK, Borre M, Soendergaard I, Ernst-Jensen KM, et al. Preoperative risk factors related to bladder cancer rehabilitation: a registry study. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(9):917-21.
38. Potretzke AM, Wong KS, Shi F, Christensen W, Downs TM, Abel EJ. Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*. 2015;7(3):355-60.

39. Svatek RS, Fisher MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, Nogueras-Gonzalez GM, et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. *The Journal of urology*. 2010;183(3):929-34.
40. Svatek RS, Fisher MB, Williams MB, Matin SF, Kamat AM, Grossman HB, et al. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology*. 2010;76(6):1419-24.
41. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, von Bodman C, Brock M, Noldus J, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(2):143-9.
42. Large MC, Reichard C, Williams JT, Chang C, Prasad S, Leung Y, et al. Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2013;81(1):123-8.
43. Sun AJ, Djaladat H, Schuckman A, Miranda G, Cai J, Daneshmand S. Venous thromboembolism following radical cystectomy: significant predictors, comparison of different anticoagulants and timing of events. *J Urol*. 2015;193(2):565-9.
44. Reyes MA, Nieder AM, Kava BR, Soloway MS, Manoharan M. Does body mass index affect outcome after reconstruction of orthotopic neobladder? *Urology*. 2007;69(3):475-8.
45. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al., editors. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology*; 2003: Elsevier.
46. McKnight PE, McKnight KM, Sidani S, Figueredo AJ. *Missing data: A gentle introduction*: Guilford Press; 2007.
47. Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ayanian JZ. Body mass index and outcomes following gastrointestinal cancer surgery in Japan. *The British journal of surgery*. 2013;100(10):1335-43.
48. Rolland Y, Gallini A, Cristini C, Schott AM, Blain H, Beauchet O, et al. Body-composition predictors of mortality in women aged  $\geq 75$  y: data from a large population-based cohort study with a 17-y follow-up. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(5):1352-60.
49. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(8):1258-64.
50. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marin-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas*. 2015;81(1):17-27.

51. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2014;11(3):177-80.



# **Chapitre 3 – État nutritionnel et risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale : une étude de cohorte**

## **Résumé**

La cystectomie radicale (CR) entraîne un nombre élevé de complications post-opératoires. Peu de facteurs de l'état nutritionnel ont été identifiés comme prédicteurs de complications de la CR jusqu'à maintenant. L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs de l'état nutritionnel prédicteurs de complications de la CR. Une méthode standardisée de classification des complications, une évaluation prospective de l'état nutritionnelle et des modèles de régression de Poisson ont été utilisés. Dans cette cohorte de 144 patients, 80% ont développé au moins une complication dans les 90 jours après la chirurgie. L'albuminémie, la préalbuminémie, l'indice de masse corporelle, la perte de poids et la baisse de l'appétit ont été associés au risque de développer des complications de bas grade, de haut grade, de plaies, cardiaques et infectieuses après la CR. Des facteurs de l'état nutritionnel peuvent prédire le risque de développer des complications après CR, mais des études supplémentaires sont nécessaires afin de valider ces résultats.

## Title page

Prospective evaluation of nutritional factors to predict the risk of complications for patients undergoing radical cystectomy

Janie Allaire<sup>1,2</sup>, Caroline Léger<sup>1,2</sup>, Tal Ben-Zvi<sup>1,2</sup>, Molière Nguilé-Makao<sup>1,2</sup>, Yves Fradet<sup>1,2</sup>, Louis Lacombe<sup>1,2</sup>, Vincent Fradet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, CHU de Québec-Université Laval, L'Hôtel-Dieu de Québec, Québec, Canada.

<sup>2</sup> CHU de Québec Research Center, Laval University, Québec, Canada.

### Corresponding author:

Vincent Fradet, MD, PhD, FRCSC (Urology)

Centre de Recherche du CHU de Québec, pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec

10, rue McMahon, suite 0852-1

Québec, QC, G1R 2J6

Tel: (1)-418-691-5561

Fax: (1)-418-691-5562

[vincent.fradet@fmed.ulaval.ca](mailto:vincent.fradet@fmed.ulaval.ca)

**Running title:** Nutritional status and risk of complications after radical cystectomy

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** J Allaire is recipient of a scholarship from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S) for graduate students with a Professional Degree. V Fradet is a recipient of a FRQ-S clinician-scientist Junior 2 award.

### Acknowledgements

The authors thank Celine Veilleux for the revision of patients' files and Hélène Hovington for the management of the database. J Allaire is a recipient of a graduate student award from the Fonds de la Recherche du Québec en Santé and V. Fradet is a Clinical Scientists Junior 2 career award recipient.

## Abstract

**Introduction:** Radical cystectomy (RC) carries a high complication rate and has a significant impact on patients' physical health and quality of life. Nutritional status is an important predictor of various health outcomes, including surgical complications. The objective of this study is to identify nutritional preoperative factors that predict complications after RC, using a standardized reporting method of post-RC complications and Poisson regression model. **Methods:** We prospectively and preoperatively evaluated the nutritional status of 144 patients who underwent RC between January 2011 and April 2014. Postoperative complications were recorded and classified according to the Clavien-Dindo and MSKCC systems. Multivariate Poisson regressions were conducted to estimate the impact of nutritional preoperative factors on the risk of complications at 7 and 90 days after RC. **Results:** Within this cohort, 115 patients (79%) developed at least one complication during the first 90 days after RC (total of 468 complications). At 7 days and 90 days, compared to patients with normal BMI, patients with a BMI  $>27\text{kg/m}^2$  had an almost four-fold increased risk of developing cardiac complications (RR: 3.81 [95% CI, 1.16 to 12.48] and RR: 3.30 [95%CI, 1.36 to 8.00] respectively). Patient with a BMI  $>27\text{kg/m}^2$  had also a higher risk of developing low-grade complications (RR: 1.48 [95%CI, 1.09 to 2.00]) at 7 days. Compared to patients with no reported decreased appetite before RC, patients with a decreased appetite had a higher risk of developing low-grade (RR: 1.44 [95%CI, 1.03 to 2.00] and total (RR: 1.51 [95%CI, 1.07 to 2.12] complications within 90 days. Patients with preoperative weight loss higher than 3 kg had an increased risk of developing both high-grade and wound complications within 90 days (RR: 2.37 [95%CI 1.17 to 4.81] and RR: 2.27 [95%CI 1.12 to 4.61] respectively), compared to patients without weight loss or with weight loss of less than 3 kg. **Conclusions:** The pre-operative nutritional status of patients awaiting RC may predict the occurrence of complications up to 90 days after RC. Using the same design, a validation of these results in a larger sample is needed and justified.

## **Introduction**

Bladder cancer is the most costly cancer from diagnosis to death, mainly due to the large number of procedures required for its management (1). As the number of individuals above 65 years old is expected to double by year 2030 and that incidence of bladder cancer increases with age (2), the impact of bladder cancer will increasingly become a significant societal issue. The standard treatment of muscle invasive bladder cancer is radical cystectomy (RC) (3). RC is an important surgical challenge associated with significant complications and impacts on patients' physical health and quality of life (4), adding a substantial individual burden to the high societal cost of bladder cancer.

The association between malnutrition and increased morbidity, hospital length of stay and mortality has already been reported in cohort studies (5, 6). Because of the close link between age, cancer and risk of malnutrition (2, 7), RC patients are at high risk of poor hospitalization outcomes and survival (5, 8). In bladder cancer, the prevalence of malnutrition may reach 26% (9). Nevertheless, few nutritional factors have been identified as increasing the risk of post-RC complications (10). Results between studies are difficult to compare, mainly because of the multiple types of complications' classifications used (11, 12), heterogeneity in nutritional assessments (13) and importantly the use of suboptimal statistical methods. Widely used, Logistic regression only allows modeling of binary outcomes. Unfortunately, complications after RC are frequently multiple. Regressions models using complications count for each patient in a determined lap of time and considering the type of complications could be more adequate to assess post-RC outcomes.

The objective of this study is to identify nutritional preoperative factors prospectively assessed associated with complications after RC, using optimal statistical modeling accounting for multiple events.

## **Materials and methods**

### **Patient Selection**

Ethical approval was obtained from our institutional review board (A14-11-2204). We used a prospective cohort study design, conducted at CHU de Québec – Université Laval, Canada. A team of health professionals (nutritionist, physiotherapist, ergotherapist, social worker, nurse and urologist) evaluated potentially modifiable factors before RC. Eligible subjects were all candidates scheduled for RC between January 2011 and April 2014. As we used an observational design, no intervention was performed before surgery.

## **Clinical care pathway and surgical technique**

Mechanical bowel preparation (GoLYTELY®) was self-administrated on the day before the intervention and fasting starting at midnight before surgery. Patients were admitted the day of RC and received intravenous antibiotic prophylaxis. Thromboprophylaxis was achieved using intermittent leg compression stocking devices placed before surgery and 5000 U.I. of unfractionated heparin injected subcutaneously twice daily starting one hour after epidural catheter placement. After a standard skin asepsitization the bladder, prostate and seminal vesicles in men or the bladder, uterus, ovaries, anterior vagina and urethra in women were removed via an infra-umbilical midline open surgical incision. All patients underwent a bilateral extended pelvic lymphadenectomy. Nasogastric tube was removed at the end of surgery and reinserted only if ileus with vomiting was present (14). Type of urinary diversion included: orthotopic neobladder (Studer), noncontinent (Bricker) and continent urinary diversion (Indiana).

## **Nutritional evaluation**

The nutritional status of patients was assessed by two questionnaires; the Mini Nutritional Assessment–Short Form (MNA-SF) (15) and a questionnaire routinely used at our center over 10 years (Nutrition Screening in Oncology) to evaluate patients before their major surgery. The MNA-SF was developed using the Toulouse-91 database from whom the full MNA was developed (16). The validation study shows a high correlation with the full MNA score ( $r=0.969$ ) and a sensitivity of 97.9% and a specificity of 100% for predicting malnutrition (15). From the MNA-SF, informations on body mass index (BMI;  $<21$ , 21 to 27 (normal) or  $>27$  kg/m<sup>2</sup>), decreased food intake (yes/no) and weight loss of more than 3kg (yes/no) over the last 3 months, and the MNA score were retained. The administrator of the questionnaire calculated the MNA score by compiling the weighted score of each question and the risk of malnutrition was assessed as follow: high risk of malnutrition for a score between 0 and 7, at moderate risk of malnutrition for a score between 8 and 11 and normal nutritional status for a score between 12 and 14. Variables analyzed from the Nutrition Screening in Oncology included albuminemia ( $<35$  or  $\geq 35$  g/L), prealbuminemia ( $<200$  or  $\geq 200$  mg/L) and decreased appetite, elimination and hydration (all yes/no).

## **Postoperative complications**

A comprehensive review of patient's files was conducted by an experimented research nurse and revised by a urology resident, both under supervision of a team of uro-oncologists. An a priori defined data collection template was used to identify complications occurrence and their severity. Complications and clinical outcomes were assessed comprehensively and included in the present analysis if occurred within 90 days of surgery. Each complication was classified according to the

Clavien-Dindo (17) and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) systems (12). Minor complications were defined as a Clavien-Dindo grade of one or two (1+2) and major complications, as grade three to five (3+4+5). Postoperative complications were defined as any adverse event reported in the patient's file within 90 days of surgery.

## Statistical analysis

After verifications of all assumptions, the relative risk (RR) computed through Poisson regression model was used to identify nutritional risk factors associated with post-RC complications at 7 days 90 days post-RC. Negative-binomial regressions were used to correct for over-dispersion. Confounders of effect were selected from a literature search and based on clinical experience. The set of variables included: pathological stage at RC ( $<T3$  or  $\geq T3$ ), preoperative neoadjuvant chemotherapy (yes/no), presence of preoperative alteration of renal function (yes/no), gender and age ( $<70$  or  $\geq 70$  years) at time of RC. ASA was not included in models due to its correlation with age, pathological stage and presence of preoperative renal failure. The four most frequent types of complications observed in this cohort were analysed (gastrointestinal, infectious, wound, and cardiac). Statistical modeling was performed using SAS v.9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and a bilateral alpha value of 0.05 to declare statistical significance.

## Results

### Characteristics of the cohort

A total of 199 patients underwent RC between January 2011 and April 2014 at our Institution (**Figure 1**). The analytic cohort was composed of 144 patients evaluated by the same nutritionist but one patient had information from the Nutrition Screening in Oncology only (**Figure 1**). Other patients were excluded of analysis. Characteristics of this group of non-evaluated patients are similar to those of the evaluated group regarding gender, mean age and mean hospital length of stay after the surgery (data not shown). The time frame between the surgery request and the surgery was slightly higher in the evaluated group (mean of 47.4 days vs. 41.2 days for the non-evaluated group). The characteristics of study subjects (N=144) are given in **Table 1**. The mean age was 68.9 years (standard deviation (SD) 9.5), and 78% of the patients were male. The mean hospital length of stay was 18 (SD 15) days. Nutritional data is given in **Table 2** and almost half of the patients (48%) had a normal nutrition status according to the MNA-SF (score between 12 and 14). Within three months before RC, 39% of patients had more than 3kg reported weight loss and a decrease of food intake noted in 38% of patients, resulting in 43% of patients identified as at moderate risk of malnutrition (score between 8 and 11), while 9% were identified at high risk of malnutrition (score of 7 or less).

Hypo-albuminemia ( $\leq 35$  g/L) was observed in 3% of patients and hypo-prealbuminemia in 11% of patients. Almost half (49%) of the patients had a “normal” BMI (between 21 to 27 kg/m<sup>2</sup>), while 10% were underweight ( $< 21$  kg/m<sup>2</sup>) and 42% were “overweight” ( $> 27$  kg/m<sup>2</sup>), as defined by the MNA-SF for aged patients.

### **Complications at 7 and 90 days (Table 3)**

Within 90 days after-RC, 115 patients (79%) developed at least one postoperative complication (data not shown) and the vast majority (83%) being of low-grade (grade 1+2). The proportion of high-grade complications was higher at 90 days than at 7 days (17% vs. 11%,  $p=0.03$ ). Gastrointestinal complications were the most frequent type of complications at 7 and 90 days. Ileus accounted for more than 50% of all gastrointestinal complications. Infection was the second most frequent type of complications at 90 days and urinary track infection, uro-sepsis and fever were the most frequent infectious complications.

### **Risk of complications at 7 and 90 days (Table 4A, 4B, 5A and 5B)**

Adjusted RR estimated for all nutritional factors and complication types and grades are presented in **Tables 4A** and **4B** for 7 days and in **Tables 5A** and **5B** for 90 days. Unadjusted RR are presented in **Supplemental Tables 1A, 1B, 2A** and **2B**.

At 7 days, compared to patients with normal BMI, obese patients had an increased risk of developing low-grade (Clavien 1+2) complications (RR: 1.48 [95%CI 1.09 to 2.00],  $p=0.01$ ). BMI was also associated with risk of cardiac complications, whereby obese patients had an almost four-fold increased risk (RR: 3.81 [95% CI 1.16 to 12.48],  $p=0.03$ ) compared to patients with normal BMI. Compared to patients with normal albuminemia, patients with hypo-albuminemia had more than a four-fold increased risk of developing high-grade (Clavien 3+4+5) complications (RR: 4.57 [95%CI 1.21 to 17.28],  $p=0.03$ ). Patient with hypo-albuminemia had also a higher risk of developing infectious complications but the RR did not remain significant after adjustment of potential confounders. Compared to patients with normal prealbuminemia, patients with hypo-prealbuminemia had an increased risk of developing infectious complications within 7 days (RR: 3.52 [95%CI 1.09 to 11.42],  $p=0.04$ ).

At 90 days, a decreased appetite was associated with the risk of developing low-grade and total (any type) complications (RR: 1.44 [95%CI 1.03 to 2.00],  $p=0.03$  and RR: 1.51 [95%CI 1.07 to 2.12],  $p=0.02$  respectively). Compared to patients with normal BMI, patients with a BMI higher than 27 kg/m<sup>2</sup> had an increased risk of developing cardiac (RR: 3.30 [95%CI 1.36 to 8.01],  $p=0.008$ ) complications. Compared to patients with no preoperative weight loss or a weight loss of less than 3 kg, patients with preoperative weight loss higher than 3 kg had an increased risk of developing both

high-grade (RR: 2.37 [95%CI 1.17 to 4.81], p=0.02) and wound (RR: 2.27 [95%CI 1.12 to 4.61], p=0.02) complications within 90 days.

## Discussion

Despite major improvements in surgical techniques and perioperative patient care, the prevailing morbidity rate during the 90 days after RC remains high when examined appropriately (12). The time trends (7 days vs. 90 days) in the proportions of measured complications in this study fits well with the expected surgeries in this field. We found that preoperative albuminemia, prealbuminemia, weight loss, decreased appetite and obesity were associated with short-term and long-term complication(s) after RC. Heterogeneity between studies concerning nutritional status assessment methods and classification of complications are known issues in this field of research (18). In this study, we used a prospective study design to collect practical nutritional data by a validated tool (MNA-SF). We used a standardized classification and reporting methods for complications after RC which improves comparison with previous well conducted studies.

Using a standardized reporting method, we found that 79% of patients experienced at least one postoperative complication. This rate is higher than the 90-day overall complication rate reported in two previous studies (12, 19) (64% and 56.4%), using the same classification that we used. Potential explanations for the higher complication rate observed herein are multiple. Prolonged length of hospital stay (18 days in this cohort) increases the risk of nosocomial infections and other complications (20). However prolonged length of hospital stay could be a marker of increased complications themselves (from reverse causality) or cultural differences, whereby it could be more difficult to get our patients rapidly out of the hospital. Surgeon experience is also an important factor associated with complications and likely involved in the present study (21). One uro-oncologist of this study was still in his cystectomy learning curve, being less than five years from straining completion at the end of the current study period. The proportion of patients who developed complications was slightly higher for this surgeon (89% vs. 71 and 84% for the two others). Patient selection is another important factor associated with complications (22, 23). However, our tertiary care referral hospital is virtually the only institution where radical cystectomy is performed in the entire referral area, making all patients with an appropriate indication surgical candidate at our institution, irrespective of their education, income level or other factors that are associated with complications.

Roghmann *et al.* found a slight increased risk of all type (OR 1.08 [95% CI 1.03 to 1.13]) and high-grade complications (OR 1.07 [95% CI 1.02 to 1.12]) with BMI modeled continuously within 90 days post-RC (19). However, the BMI was modeled continuously and since U-shaped associations are well-known concerning BMI and surgery outcomes or mortality (24, 25), the log-linearity assumption

was probably not valid. We conducted analysis with three categories of BMI according to the MNA classification for elderly subjects (<21, 21 to 27 as the reference or >27 kg/m<sup>2</sup>). These categories are different from the standard and universally used categories since a slightly higher BMI is protective of mortality in elderly (>65 years old) patients (26). Only RR of patients with BMI higher than 27 kg/m<sup>2</sup> were significantly different from the reference group. However, small subsample size of the underweight group (14 patients, 10%) may have restricted the statistical power and stability of regression models. Since higher BMI values cannot rule out the presence of malnutrition, BMI should not be used as a single factor to predict the risk of complications.

Although only four patients (3%) had hypo-albuminemia (<35 g/L) in our prospectively recruited cohort, this factor was associated with an increased risk of post-RC complications. Low serum albumin has already been associated with a higher risk of complications after-RC (27-32), but none of these studies used a validated method to classify complications and prospectively assessed nutritional status. Moreover, because of their high exclusions rate for missing values of albuminemia collected retrospectively, those studies are subject to selection bias. We thus believe that our prospectively collected data supports the necessity of conducting larger prospective studies to further validate the importance of hypo-albuminemia as a potential modifiable pre-operative nutritional factor to reduce the risk of complications post-RC.

Albuminemia and BMI are the most studied factors of nutritional status. Since half-life of albumin is almost 20 days, the concentration of this protein reflects the nutritional status of the last month and is relatively stable. However, the circulating levels of albumin can be influenced by inflammation, age, muscle mass, hepatic failure, and hydration state (33). Despite increasing evidence that serum proteins are not specific indicators of nutritional status (34), they are still used as individual factor to diagnose malnutrition and to measure the impact of nutritional interventions. Nutritional evaluation should be based on objective instead of subjective parameters or at least combine both (33). Evaluating more global factors, such as reduction in appetite, in food and liquid intakes within days prior to surgery, is essential to assess adequately nutritional status (34). In this study, reported decreased food or hydration intakes were not associated with a higher risk of complications while a decreased appetite was. Often caused by nausea, dysgeusia or pain, decreased appetite is easily perceived by patients and could be a surrogate for low food intakes (35-37).

Nutritional scores, such as the nutrition risk index (NRI) (38), which uses more than one factor to screen malnutrition (albumin, actual weight and usual weight), would benefit the nutritional assessment in cancer patients. A predictive score, including both subjective and objective parameters, could provide an even better assessment of nutritional status allowing for a more balanced ratio between sensitivity and specificity. In this study, we identified albuminemia,

prealbuminemia, BMI, preoperative weight loss and decreases appetite as risk factors of developing post-RC complications within 7 or 90 days. Because they are widely used clinically, those factors are easy and quick to assess. Since a high proportion of patients have been identified as being at least at “nutritional risk” (more than 50%) by the nutritional evaluation and that 72% had post-RC complications, a larger population is needed to validate our findings and elaborate a predictive score using these criteria.

The present study has strengths and limitations worth mentioning. Strengths include the prospective design of this study. Since 2005, few studies have retrospectively assessed nutrition status of patients (12, 19, 39, 40) and a limited number used a validated classification of post-RC complications (12, 19, 28). Considering any adverse events may lack specificity and induce information bias. However, using standardized methods of complications classifications and a more complete nutritional evaluation (including objective and subjective factors) decrease the potential information bias. Various statistical analysis methods were used in the published literature: Logistic regressions (27, 28, 31), comparisons tests (28, 29) or Log-binomial regressions (30). When using these methods, patients with more than one complication are considered in the same way than patients with only one complication, which is unrealistic. To better illustrate the probability distribution to develop complication(s) in a determined lap of time, a model based on the Poisson distribution seems more appropriate.

Limitations include the small sample of patients (N=144), which reduced subgroups in stratified analysis and thus restricted the creation of a nutritional prognostic score. Since the number of variables that can be included in the model is limited, we cannot exclude the presence of residual confounding by other factors in our analysis. However, we adjusted for the most important factors. Finally, the nutritionist evaluated a sample of eligible patients (72%) and we then cannot exclude potential selection bias. However, characteristics of this group of non-evaluated patients are similar to those of the evaluated group regarding gender, mean age and mean hospital length of stay after the surgery (data not shown). The time frame between the surgery request and the surgery was slightly higher in the evaluated group (mean of 47.4 days vs. 41.2 days for the non-evaluated group).

## **Conclusions**

In this study, patients with preoperative weight loss, decreased appetite, hypo-albuminemia, hypo-prealbuminemia and a high BMI were at higher risk of developing complications up to 90 days post-RC when using standardized method of reporting complications, prospective assessment of nutritional status and optimized statistical modeling. Using the same design, a validation of these results in a larger sample is needed and justified. These results will contribute to the creation of a

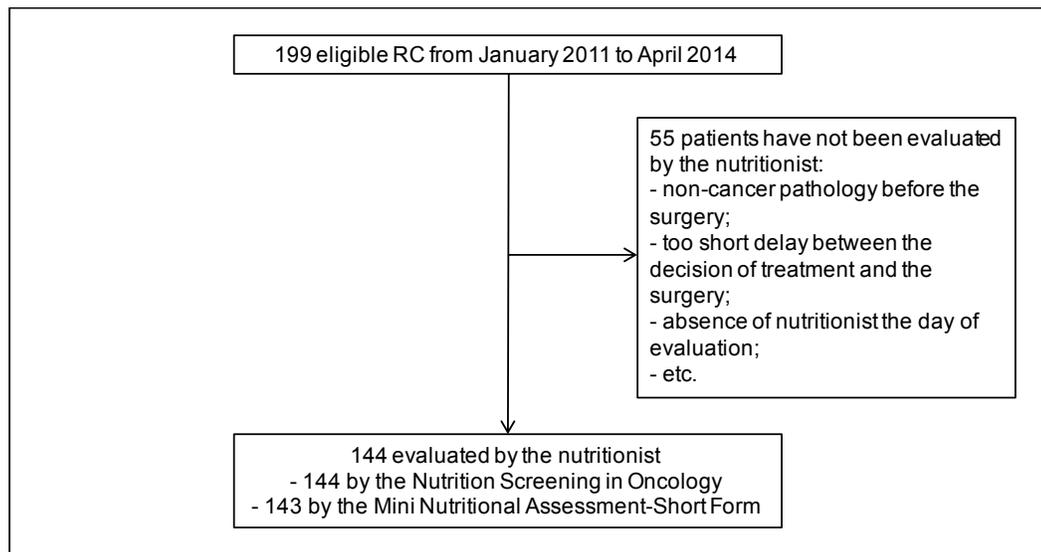
predictive score to identify patients at high-risk of complications and ultimately, to develop preoperative nutritional interventions to reduce the impact of RC on patients' quality of life.

## **Acknowledgements**

The authors thank Celine Veilleux for the revision of patients' files and Hélène Hovington for the management of the database. J Allaire is recipient of a graduate student award from the Fonds de la Recherche du Québec en Santé and V. Fradet is a Clinical Scientists Junior 2 career award recipient.



## Figure



### Figure 1. Selection of study cohort

From January 2011 to April 2014, 199 patients underwent RC. Out of 199, 144 patients have been evaluated by the nutritionist (144 by the Nutrition Screening in Oncology and 143 by the Mini Nutritional Assessment-Short Form).



## Tables

**Table 1. Characteristics of study subjects (n=144)**

<b>Characteristics</b>	
Age in years (mean, SD)	68.9 (9.5)
Sex (n, %)	
<i>Male</i>	112 (78)
<i>Female</i>	32 (22)
Marital status (n, %)*	
<i>Married</i>	109 (76)
<i>Widowed</i>	16 (11)
<i>Single</i>	10 (7)
<i>Divorced</i>	8 (6)
Smoking history (n, %) †	
<i>Never</i>	23 (18)
<i>Curently</i>	21 (16)
<i>Past</i>	86 (66)
Derivation type (n, %)	
<i>Bricker</i>	90 (63)
<i>Studer</i>	51 (35)
<i>Indiana</i>	2 (1)
<i>None‡</i>	1 (1)
Pre-surgical renal failure (n, %)*	
Yes	38 (27)
ASA score (n, %)*	
1	8 (6)
2	83 (58)
3	47 (33)
4	5 (4)
Neoadjuvant chemotherapy (n, %)	
Yes	23 (16)
Tumor stage (n, %) §	
<i>TA, TIS and T1</i>	51 (35)
<i>T2</i>	14 (10)
<i>T3</i>	48 (33)
<i>T4</i>	31 (22)
Deaths (all causes) within 90 days post-RC (n, %)	4 (3)
Surgical time, minutes (mean, SD)	360 (105)
Hospital LOS in days (mean, SD)	18 (15)

\* 1 missing value; † 14 missing values; ‡ already anephric patient in whom the whole urothelium was removed; § 3 missing values. Abbreviations: ASA (American Society of Anesthesiologists Score), LOS (length of stay)

**Table 2. Factors of pre-operative nutritional evaluation (N=144)**

<b>Mini Nutritional Assessment-Short Form (N=143)</b>	
Decreased of food intake, yes (n, %) *	54 (38)
Weight loss, more than 3kg (n, %) *.†	54 (39)
MNA score (n, %)	
0 to 7 (normal nutritional status)	68 (48)
8 to 11 (at risk of malnutrition)	64 (43)
12 to 14 (malnutrition)	13 (9)
<b>Nutrition Screening in Oncology (N=144)</b>	
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> (n, %)	
< 21	14 (10)
21 to 27	70 (49)
> 27	60 (42)
Albuminemia <35 g/L (n, %) ‡	4 (3)
Prealbuminemia <200 mg/L (n, %) ‡	16 (11)
Decreased hydration, yes (n, %) †	28 (19)
Decreased appetite, yes (n, %) †	46 (32)
Decreased stool frequency, yes (n, %) †	27 (19)

\* within three months before RC, † 3 missing values; ‡ 4 missing values

**Table 3. Distribution of complications within 7 and 90 days after RC, stratified by severity and type**

Grade or type of complications	7 days		90 days		p-value <sup>§</sup>
	n*	% <sup>†</sup>	n*	% <sup>†</sup>	
<b>Severity (Clavien-Dindo grade)</b>					
Low (1 + 2)	200	(89)	388	(83)	<b>0.02</b>
High (3 + 4 + 5)	24	(11)	81	(17)	
<b>Type (MSKCC classification<sup>‡</sup>)</b>					
Gastrointestinal	98	(43)	135	(29)	<b>0.0001</b>
Infectious	17	(8)	89	(19)	<b>&lt;0.0001</b>
Wound	13	(6)	32	(7)	0.6
Cardiac	19	(8)	30	(6)	0.3
Neurological	24	(11)	37	(8)	0.2
<b>Total</b>	<b>226</b>	<b>(100)</b>	<b>471</b>	<b>(100)</b>	-

\* number of complications, † in proportion of total number of complications, ‡ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification of type, § comparison of complications proportions between 7 and 90 days using the Fisher's exact test. Bold indicates significance at p<0.05.

**Table 4A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using multiple models**

	Type							
	Gastrointestinal		Infectious		Wound		Cardiac	
<b>Mini Nutritional Assessment</b>	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>								
< 21	1.48	(0.76 - 2.90)	1.15	(0.12 - 10.62)	0.67	(0.08 - 5.67)	2.06	(0.36 - 11.73)
21 to 27 (ref.)	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 27	1.10	(0.71 - 1.70)	2.44	(0.81 - 7.33)	0.52	(0.15 - 1.73)	<b>3.81</b>	<b>(1.16 - 12.48)</b>
Decreased food intake	1.15	(0.75 - 1.77)	0.75	(0.24 - 2.33)	1.26	(0.40 - 3.99)	0.63	(0.22 - 1.81)
Weight loss, more than 3kg	1.20	(0.76 - 1.91)	1.54	(0.53 - 4.48)	0.86	(0.23 - 3.19)	1.88	(0.71 - 4.85)
MNA score								
Normal nutritional status (ref.)	1.00		1.00		1.00		1.00	
At risk of malnutrition	1.22	(0.79 - 1.89)	1.23	(0.45 - 3.38)	1.37	(0.43 - 4.38)	1.15	(0.42 - 3.18)
Malnutrition	1.30	(0.61 - 2.77)	0.77	(0.09 - 6.76)	0.88	(0.10 - 7.63)	0.45	(0.05 - 3.76)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>								
Albuminemia <35 g/L	0.46	(0.06 - 3.35)	4.81	(0.87 - 26.49)	3.94	(0.46 - 33.75)	1.29	(0.15 - 10.92)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.99	(0.48 - 2.02)	<b>3.52</b>	<b>(1.09 - 11.42)</b>	2.25	(0.44 - 11.46)	0.74	(0.16 - 3.43)
Decreased hydration	1.00	(0.60 - 1.67)	1.30	(0.35 - 4.83)	0.71	(0.15 - 3.37)	0.79	(0.20 - 3.12)
Decreased appetite	1.28	(0.83 - 1.98)	0.99	(0.32 - 3.05)	1.46	(0.46 - 4.61)	1.06	(0.39 - 2.86)
Decreased elimination	1.11	(0.65 - 1.90)	0.75	(0.16 - 3.54)	0.73	(0.15 - 3.52)	1.01	(0.31 - 3.23)

Using Poisson and Negative Binomial regression models. Adjusted for age, gender, stage of the tumor, preoperative renal failure and preoperative neo-adjuvant chemotherapy.

**Table 4B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using multiple models**

Mini Nutritional Assessment	Grade					
	Clavien 1+2		Clavien 3+4+5		Total	
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>						
< 21	1.09	(0.64 - 1.84)	0.52	(0.11 - 2.39)	1.05	(0.60 - 1.86)
21 to 27 ( <i>ref.</i> )	1.00		1.00		1.00	
> 27	<b>1.48</b>	<b>(1.09 - 2.00)</b>	0.67	(0.28 - 1.63)	1.33	(0.95 - 1.86)
Decreased food intake	1.00	(0.74 - 1.36)	1.54	(0.66 - 3.53)	1.06	(0.75 - 1.49)
Weight loss, more than 3kg	1.22	(0.85 - 1.75)	1.84	(0.80 - 4.25)	1.29	(0.90 - 1.84)
MNA score						
<i>Normal nutritional status (ref.)</i>	1.00		1.00		1.00	
<i>At risk of malnutrition</i>	1.09	(0.77 - 1.55)	1.04	(0.42 - 2.58)	1.07	(0.76 - 1.52)
<i>Malnutrition</i>	1.00	(0.56 - 1.80)	1.78	(0.52 - 6.12)	1.13	(0.64 - 1.99)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>						
Albuminemia <35 g/L	0.77	(0.25 - 2.39)	<b>4.57</b>	<b>(1.21 - 17.28)</b>	1.21	(0.46 - 3.20)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.78	(0.44 - 1.40)	1.80	(0.62 - 5.24)	0.90	(0.52 - 1.57)
Decreased hydration	1.10	(0.73 - 1.66)	0.53	(0.15 - 1.90)	1.02	(0.67 - 1.54)
Decreased appetite	1.24	(0.88 - 1.75)	1.61	(0.70 - 3.71)	1.29	(0.92 - 1.81)
Decreased elimination	0.84	(0.54 - 1.29)	1.19	(0.45 - 3.14)	0.87	(0.56 - 1.33)

Using Poisson and Negative Binomial regression models. Adjusted for age, gender, stage of the tumor, preoperative renal failure and preoperative neo-adjuvant chemotherapy.

**Table 5A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using multiple models**

Mini Nutritional Assessment	Type							
	Gastrointestinal		Infectious		Wound		Cardiac	
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>								
< 21	0.98	(0.52 - 1.87)	0.73	(0.28 - 1.91)	0.25	(0.03 - 1.92)	1.39	(0.28 - 6.91)
21 to 27 (ref.)	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 27	0.98	(0.68 - 1.42)	1.53	(0.97 - 2.41)	1.06	(0.52 - 2.17)	<b>3.30</b>	<b>(1.36 - 8.01)</b>
Decreased food intake	1.23	(0.85 - 1.78)	0.61	(0.37 - 1.01)	1.33	(0.65 - 2.73)	1.18	(0.55 - 2.56)
Weight loss, more than 3kg	1.30	(0.88 - 1.92)	0.69	(0.39 - 1.21)	<b>2.27</b>	<b>(1.12 - 4.61)</b>	1.72	(0.79 - 3.76)
MNA score								
Normal nutritional status (ref.)	1.00		1.00		1.00		1.00	
At risk of malnutrition	1.28	(0.88 - 1.85)	<b>0.62</b>	<b>(0.39 - 1.00)</b>	1.60	(0.77 - 3.33)	1.50	(0.68 - 3.29)
Malnutrition	1.15	(0.58 - 2.25)	0.77	(0.34 - 1.76)	0.37	(0.05 - 2.91)	0.85	(0.18 - 3.95)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>								
Albuminemia <35 g/L	0.31	(0.04 - 2.26)	0.70	(0.11 - 4.43)	2.62	(0.59 - 11.67)	1.22	(0.16 - 9.54)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.76	(0.39 - 1.48)	1.46	(0.62 - 3.47)	1.40	(0.45 - 4.31)	0.95	(0.27 - 3.32)
Decreased hydration	1.15	(0.75 - 1.78)	1.29	(0.63 - 2.62)	0.54	(0.19 - 1.59)	0.43	(0.12 - 1.50)
Decreased appetite	1.32	(0.91 - 1.91)	1.01	(0.55 - 1.87)	1.19	(0.57 - 2.48)	1.47	(0.68 - 3.18)
Decreased elimination	1.06	(0.67 - 1.69)	0.66	(0.34 - 1.27)	1.04	(0.44 - 2.49)	1.06	(0.41 - 2.72)

Using Poisson and Negative Binomial regression models. Adjusted for age, gender, stage of the tumor, preoperative renal failure and preoperative neo-adjuvant chemotherapy.

**Table 5B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using multiple models**

<b>Mini Nutritional Assessment</b>	<b>Grade</b>				<b>Total</b>	
	<b>RR</b>	<b>(95%CI)</b>	<b>RR</b>	<b>(95%CI)</b>	<b>RR</b>	<b>(95%CI)</b>
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>						
< 21	0.91	(0.51 - 1.60)	0.35	(0.08 - 1.54)	0.82	(0.46 - 1.49)
21 to 27 (ref.)	1.00		1.00		1.00	
> 27	<b>1.39</b>	<b>(1.00 - 1.92)</b>	1.22	(0.61 - 2.41)	1.35	(0.98 - 1.89)
Decreased food intake	1.14	(0.82 - 1.59)	1.58	(0.77 - 3.22)	1.20	(0.85 - 1.69)
Weight loss, more than 3kg	1.22	(0.85 - 1.74)	<b>2.37</b>	<b>(1.17 - 4.81)</b>	1.38	(0.95 - 1.99)
MNA score						
<i>Normal nutritional status (ref.)</i>	1.00		1.00		1.00	
<i>At risk of malnutrition</i>	1.11	(0.79 - 1.56)	1.31	(0.63 - 2.74)	1.13	(0.79 - 1.61)
<i>Malnutrition</i>	1.09	(0.62 - 1.92)	1.38	(0.41 - 4.66)	1.15	(0.64 - 2.06)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>						
Albuminemia <35 g/L	0.75	(0.25 - 2.24)	2.98	(0.50 - 17.64)	1.18	(0.42 - 3.36)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.99	(0.58 - 1.68)	1.44	(0.49 - 4.25)	1.05	(0.61 - 1.81)
Decreased hydration	1.03	(0.69 - 1.54)	0.75	(0.30 - 1.87)	0.97	(0.64 - 1.47)
Decreased appetite	<b>1.44</b>	<b>(1.03 - 2.00)</b>	1.97	(0.98 - 3.94)	<b>1.51</b>	<b>(1.07 - 2.12)</b>
Decreased elimination	0.95	(0.63 - 1.43)	1.17	(0.49 - 2.79)	0.97	(0.63 - 1.49)

Using Poisson and Negative Binomial regression models. Adjusted for age, gender, stage of the tumor, preoperative renal failure and preoperative neo-adjuvant chemotherapy.

## References

1. Noyes K, Singer EA, Messing EM. Healthcare economics of bladder cancer: cost-enhancing and cost-reducing factors. *Current opinion in urology*. 2008;18(5):533-9.
2. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urologic oncology*. 2009;27(6):653-67.
3. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(3):666-75.
4. Kassouf W, Hautmann RE, Bochner BH, Lerner SP, Colombo R, Zlotta A, et al. A critical analysis of orthotopic bladder substitutes in adult patients with bladder cancer: is there a perfect solution? *European urology*. 2010;58(3):374-83.
5. Lim SL, Ong KC, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clinical nutrition*. 2012;31(3):345-50.
6. Wakabayashi H, Sashika H. Malnutrition is associated with poor rehabilitation outcome in elderly inpatients with hospital-associated deconditioning a prospective cohort study. *Journal of rehabilitation medicine*. 2014;46(3):277-82.
7. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
8. von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S35-8.
9. Jensen BT, Laustsen S, Petersen AK, Borre M, Soendergaard I, Ernst-Jensen KM, et al. Preoperative risk factors related to bladder cancer rehabilitation: a registry study. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(9):917-21.
10. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Mansson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *European urology*. 2010;57(6):983-1001.
11. Hupe MC, Kramer MW, Merseburger AS. Preoperative and modifiable factors to lower postoperative complications after radical cystectomy. *Current urology reports*. 2015;16(4):19.
12. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *European urology*. 2009;55(1):164-74.

13. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(5):371-85.
14. Inman BA, Harel F, Tiguert R, Lacombe L, Fradet Y. Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients. *J Urol*. 2003;170(5):1888-91.
15. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366-72.
16. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutrition reviews*. 1996;54(1 Pt 2):S59-65.
17. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
18. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology*. 2007;69(2):221-5.
19. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, von Bodman C, Brock M, Noldus J, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(2):143-9.
20. Kim SP, Shah ND, Karnes RJ, Weight CJ, Frank I, Moriarty JP, et al. The implications of hospital acquired adverse events on mortality, length of stay and costs for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of urology*. 2012;187(6):2011-7.
21. Bhindi B, Yu J, Kuk C, Sridhar SS, Hamilton RJ, Finelli A, et al. The importance of surgeon characteristics on impacting oncologic outcomes for patients undergoing radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2014;192(3):714-9.
22. Eisenberg MS, Boorjian SA, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D, et al. The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of urology*. 2013;190(6):2005-10.
23. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *European urology*. 2011;59(6):1009-18.

24. Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ayanian JZ. Body mass index and outcomes following gastrointestinal cancer surgery in Japan. *The British journal of surgery*. 2013;100(10):1335-43.
25. Rolland Y, Gallini A, Cristini C, Schott AM, Blain H, Beauchet O, et al. Body-composition predictors of mortality in women aged  $\geq 75$  y: data from a large population-based cohort study with a 17-y follow-up. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(5):1352-60.
26. Chapman IM. Obesity paradox during aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2010;37:20-36.
27. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, et al. The effects of adjusting for case mix on mortality and length of stay following radical cystectomy. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 1):1363-8.
28. Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU international*. 2014;113(6):918-23.
29. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, Given RW, Lance RS, Riggs SB. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*. 2013;81(3):587-92.
30. Lavallee LT, Schramm D, Witiuk K, Mallick R, Fergusson D, Morash C, et al. Peri-operative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals. *PloS one*. 2014;9(10):e111281.
31. Johnson DC, Riggs SB, Nielsen ME, Matthews JE, Woods ME, Wallen EM, et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World journal of urology*. 2014.
32. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU international*. 2014;113(6):887-93.
33. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marin-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas*. 2015;81(1):17-27.
34. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(8):1258-64.
35. Britton B, McCarter K, Baker A, Wolfenden L, Wratten C, Bauer J, et al. Eating As Treatment (EAT) study protocol: a stepped-wedge, randomised controlled trial of a health behaviour change intervention provided by dietitians to improve nutrition in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *BMJ open*. 2015;5(7):e008921.

36. Fodeh SJ, Lazenby M, Bai M, Ercolano E, Murphy T, McCorkle R. Functional impairments as symptoms in the symptom cluster analysis of patients newly diagnosed with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2013;46(4):500-10.
37. St-Arnaud-McKenzie D, Paquet C, Kergoat MJ, Ferland G, Dube L. Hunger and aversion: drives that influence food intake of hospitalized geriatric patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2004;59(12):1304-9.
38. Prendergast JM, Coe RM, Chavez MN, Romeis JC, Miller DK, Wolinsky FD. Clinical validation of a nutritional risk index. *Journal of community health*. 1989;14(3):125-35.
39. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2011;186(3):829-34.
40. Large MC, Reichard C, Williams JT, Chang C, Prasad S, Leung Y, et al. Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology*. 2013;81(1):123-8.

## Supplemental Material

Supplemental Table 1A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using simple models

Mini Nutritional Assessment	Type							
	Gastrointestinal		Infectious		Wound		Cardiac	
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>								
< 21	1.34	(0.71 - 2.54)	0.99	(0.12 - 8.44)	0.62	(0.08 - 4.93)	2.46	(0.45 - 13.45)
21 to 27 ( <i>ref.</i> )	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 27	1.10	(0.72 - 1.68)	2.53	(0.88 - 7.28)	0.58	(0.17 - 1.91)	<b>3.45</b>	<b>(1.11 - 10.70)</b>
Decreased food intake	1.14	(0.76 - 1.70)	0.69	(0.24 - 1.95)	1.03	(0.34 - 3.15)	0.82	(0.31 - 2.20)
Weight loss, more than 3kg	1.14	(0.72 - 1.80)	1.39	(0.49 - 3.94)	1.00	(0.28 - 3.63)	2.12	(0.82 - 5.47)
MNA score								
<i>Normal nutritional status (ref.)</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
<i>At risk of malnutrition</i>	1.17	(0.77 - 1.77)	1.11	(0.42 - 2.97)	1.11	(0.36 - 3.46)	1.25	(0.48 - 3.25)
<i>Malnutrition</i>	1.09	(0.53 - 2.25)	0.65	(0.08 - 5.23)	0.87	(0.11 - 7.24)	0.65	(0.08 - 5.23)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>								
Albuminemia <35 g/L	0.36	(0.05 - 2.59)	<b>4.86</b>	<b>(1.10 - 21.37)</b>	2.83	(0.37 - 21.79)	2.00	(0.27 - 15.03)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.82	(0.41 - 1.63)	<b>3.52</b>	<b>(1.22 - 10.14)</b>	1.41	(0.31 - 6.36)	0.97	(0.22 - 4.21)
Decreased hydration	1.24	(0.82 - 1.87)	0.89	(0.31 - 2.52)	0.75	(0.17 - 3.40)	0.83	(0.24 - 2.86)
Decreased appetite	1.13	(0.70 - 1.83)	0.89	(0.26 - 3.09)	1.33	(0.44 - 4.07)	1.36	(0.53 - 3.50)
Decreased elimination	1.04	(0.63 - 1.72)	0.58	(0.13 - 2.53)	0.79	(0.17 - 3.55)	1.24	(0.41 - 3.76)

Using Poisson and Negative Binomial regression models.

Supplemental Table 1B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 7 days using simple models

Mini Nutritional Assessment	Grade				Total	
	Clavien 1+2		Clavien 3+4+5		RR	(95%CI)
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)		
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>						
< 21	1.12	(0.67 - 1.87)	0.70	(0.16 - 3.10)	1.10	(0.63 - 1.93)
21 to 27 (ref.)	1.00		1.00		1.00	
> 27	<b>1.47</b>	<b>(1.10 - 1.97)</b>	0.66	(0.28 - 1.57)	1.33	(0.96 - 1.86)
Decreased food intake	1.03	(0.74 - 1.43)	1.65	(0.74 - 3.67)	1.09	(0.79 - 1.50)
Weight loss, more than 3kg	1.25	(0.87 - 1.80)	2.00	(0.88 - 4.57)	1.33	(0.94 - 1.90)
MNA score						
Normal nutritional status (ref.)	1.00		1.00		1.00	
At risk of malnutrition	1.04	(0.74 - 1.47)	1.11	(0.46 - 2.68)	1.04	(0.74 - 1.45)
Malnutrition	1.08	(0.61 - 1.92)	2.09	(0.66 - 6.67)	1.22	(0.70 - 2.11)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>						
Albuminemia <35 g/L	0.73	(0.24 - 2.24)	<b>4.86</b>	<b>(1.45 - 16.28)</b>	1.14	(0.44 - 2.93)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.77	(0.43 - 1.35)	2.04	(0.76 - 5.46)	0.88	(0.52 - 1.51)
Decreased hydration	1.18	(0.80 - 1.75)	0.59	(0.18 - 1.98)	1.10	(0.74 - 1.63)
Decreased appetite	1.24	(0.89 - 1.74)	1.80	(0.81 - 4.02)	1.30	(0.94 - 1.81)
Decreased elimination	0.93	(0.61 - 1.42)	1.44	(0.57 - 3.64)	0.97	(0.64 - 1.46)

Using Poisson and Negative Binomial regression models.

Supplemental Table 2A. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using simple models

Mini Nutritional Assessment	Type							
	Gastrointestinal		Infectious		Wound		Cardiac	
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>								
< 21	0.88	(0.48 - 1.63)	0.67	(0.26 - 1.69)	0.31	(0.04 - 2.32)	1.41	(0.29 - 6.78)
21 to 27 (ref.)	1.00		1.00		1.00		1.00	
> 27	0.94	(0.66 - 1.35)	1.46	(0.95 - 2.25)	1.08	(0.53 - 2.18)	<b>3.29</b>	<b>(1.39 - 7.77)</b>
Decreased food intake	1.15	(0.81 - 1.62)	<b>0.61</b>	<b>(0.38 - 0.97)</b>	1.28	(0.64 - 2.58)	1.16	(0.56 - 2.44)
Weight loss, more than 3kg	1.22	(0.84 - 1.79)	0.68	(0.39 - 3.16)	<b>2.59</b>	<b>(1.29 - 5.21)</b>	1.75	(0.82 - 3.77)
MNA score								
Normal nutritional status (ref.)	1.00		1.00		1.00		1.00	
At risk of malnutrition	1.27	(0.89 - 1.81)	0.68	(0.43 - 1.06)	1.54	(0.76 - 3.15)	1.39	(0.65 - 2.98)
Malnutrition	1.01	(0.53 - 1.92)	0.72	(0.33 - 1.58)	0.40	(0.05 - 3.08)	0.87	(0.20 - 3.77)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>								
Albuminemia <35 g/L	0.26	(0.04 - 1.89)	0.80	(0.13 - 4.75)	2.43	(0.58 - 10.19)	1.21	(0.17 - 8.92)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.65	(0.34 - 1.23)	1.36	(0.60 - 3.09)	1.11	(0.39 - 3.16)	0.89	(0.27 - 2.95)
Decreased hydration	1.20	(0.80 - 1.79)	1.12	(0.57 - 2.20)	0.59	(0.21 - 1.69)	0.48	(0.14 - 1.58)
Decreased appetite	1.23	(0.86 - 1.75)	0.98	(0.55 - 1.75)	1.28	(0.62 - 2.61)	1.50	(0.72 - 3.15)
Decreased elimination	0.99	(0.64 - 1.53)	0.61	(0.28 - 1.32)	1.21	(0.52 - 2.81)	1.13	(0.46 - 2.78)

Using Poisson and Negative Binomial regression models.

Supplemental Table 2B. Preoperative nutritional factors and relative risk of developing post-RC complications after 90 days using simple models

Mini Nutritional Assessment	Grade					
	Clavien 1+2		Clavien 3+4+5		Total	
	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)	RR	(95%CI)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>						
< 21	0.87	(0.50 - 1.53)	0.40	(0.10 - 1.68)	0.81	(0.45 - 1.44)
21 to 27 (ref.)	1.00		1.00		1.00	
> 27	1.35	(0.98 - 1.85)	1.21	(0.62 - 2.36)	1.32	(0.94 - 1.83)
Decreased food intake	1.10	(0.80 - 1.51)	1.31	(0.68 - 2.55)	1.13	(0.82 - 1.58)
Weight loss, more than 3kg	1.23	(0.86 - 1.77)	<b>2.27</b>	<b>(1.13 - 4.54)</b>	1.39	(0.96 - 2.00)
MNA score						
Normal nutritional status (ref.)	1.00		1.00		1.00	
At risk of malnutrition	1.09	(0.79 - 1.51)	1.28	(0.65 - 2.55)	1.11	(0.79 - 1.56)
Malnutrition	1.14	(0.65 - 1.98)	1.27	(0.40 - 4.03)	1.18	(0.66 - 2.09)
<b>Nutrition Screening in Oncology</b>						
Albuminemia <35 g/L	0.65	(0.22 - 1.86)	2.83	(0.54 - 14.95)	1.00	(0.37 - 2.69)
Prealbuminemia <200 mg/L	0.90	(0.54 - 1.50)	1.24	(0.46 - 3.32)	0.95	(0.57 - 1.60)
Decreased hydration	1.10	(0.75 - 1.63)	0.72	(0.31 - 1.69)	1.03	(0.69 - 1.54)
Decreased appetite	<b>1.39</b>	<b>(1.01 - 1.92)</b>	1.70	(0.88 - 3.29)	<b>1.44</b>	<b>(1.04 - 2.01)</b>
Decreased elimination	1.03	(0.69 - 1.54)	1.24	(0.56 - 2.76)	1.06	(0.71 - 1.59)

Using Poisson and Negative Binomial regression models.



## Discussion et conclusion

Le traitement de référence pour les cancers de la vessie localisés et infiltrant le muscle est la cystectomie radicale (2). Cette chirurgie invasive est un défi pour les chirurgiens. Les patients admissibles à cette chirurgie ont souvent un âge avancé et présentent plusieurs comorbidités, ce qui augmente leur risque de complications post-opératoires (4). De plus, les patients qui présentent un état de dénutrition avant l'opération peuvent avoir un risque complications augmenté (19).

L'âge avancé, l'effet anorexigène et catabolique de la tumeur, la présence de comorbidités, un métabolisme des nutriments altéré, la douleur, l'anxiété et la dépression sont quelques-uns des facteurs qui contribuent à la déplétion de l'état nutritionnel des individus atteints d'un cancer (19, 62, 67, 68). Lorsqu'associée à cette maladie, la dénutrition augmente le risque de complications, la durée d'hospitalisation, le taux de réadmission à l'hôpital et le risque de chutes (19). Elle entraîne également un déclin du statut fonctionnel et de l'autonomie (19). Peu de facteurs de l'état nutritionnel modifiables avant l'opération ont été associés au risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale jusqu'à maintenant.

La revue de la littérature effectuée par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec a montré que la littérature actuelle présente très peu d'études de qualité sur les mesures de prévention dans le cadre des cystectomies radicales (48). Même si les chirurgies colorectales peuvent en partie se comparer aux cystectomies radicales, il existe un important manque d'évidence spécifique concernant les protocoles de soins et les issues de la cystectomie radicale. De plus, l'hétérogénéité entre les méthodes d'évaluation nutritionnelle, de classification des complications et les limites liées aux devis rétrospectifs restreignent l'identification de facteurs nutritionnels prédicteurs de complications post-opératoires de la cystectomie radicale.

Dr Donat avait déjà souligné l'importance d'utiliser une méthode standardisée pour rapporter les complications des procédures urologiques (31). Tel que soulevé par la revue systématique de la littérature présentée au Chapitre 2, une hétérogénéité entre les méthodes pour rapporter et classer les complications post-opératoires subsiste entre les études sur le sujet et ce, même si des outils validés sont accessibles. Une meilleure caractérisation des issues de cette chirurgie est indispensable à la standardisation des protocoles de soins. Des efforts doivent être menés afin de continuer d'améliorer la qualité des méthodes pour classer et rapporter les complications post-opératoires.

Dans l'étude de cohorte présentée au Chapitre 3, la classification de Clavien-Dindo (32) a été utilisée pour déterminer la gravité des complications et la classification utilisée au *MSKCC* à New York (27) pour regrouper les complications par types. Les complications ont été identifiées de façon

rétrospective par la révision des dossiers médicaux. Il est donc possible d'avoir omis des complications mineures qui n'auraient pas été notées au dossier ou d'autres qui auraient pu entraîner une hospitalisation dans un autre centre que l'Hôtel-Dieu de Québec. Afin de recueillir l'information la plus complète possible, il serait pertinent de créer d'un formulaire qui indiquerait les types complications à rapporter et d'en informer le personnel hospitalier et les patients. Cette méthode permettrait d'obtenir une information standardisée et complète sur les complications post-opératoires. Concernant les méthodes d'évaluation nutritionnelle, une évaluation prospective par une nutritionniste a été effectuée avant l'opération. Plusieurs outils sont actuellement disponibles pour dépister et diagnostiquer la dénutrition (65). Bien qu'un effort considérable ait été porté au développement d'outils pour faciliter le dépistage de la dénutrition depuis les dernières années, ces outils sont rarement utilisés. Des facteurs individuels comme la perte de poids, l'IMC ou l'albuminémie sont utilisés dans la majorité des études pour statuer de l'état nutritionnel. La revue de la littérature au Chapitre 2 a montré que les résultats sont peu comparables entre les études parce que l'état nutritionnel n'a pas été évalué à partir des mêmes facteurs. Il n'y a actuellement pas de consensus quant à la meilleure méthode à utiliser pour dépister et diagnostiquer la dénutrition dans un cadre de recherche. De plus, puisqu'il n'y a pas de méthode de référence reconnue pour la validation des questionnaires, les méthodes de validation sont très hétérogènes et comportent certaines limites (65). Aucun des outils discutés à la section 1.5 n'a été développé ni validé pour prédire le risque de complications associées à un état nutritionnel altéré. Tel que mentionné précédemment, il serait pertinent de conduire une étude de validation pour déterminer la capacité du MNA-SF, du NRS et du GNRI à identifier les patients dont l'état nutritionnel est altéré et qui sont à risque de complications post-opératoires.

Un exemple d'outil validé pour prédire les issues cliniques chez des patients hospitalisés est le *Canadian Nutrition Screening Tool* (CNST) (99). Il a été développé en 2015 dans l'optique de fournir un outil de travail aux infirmier/ères pour pouvoir dépister le risque de dénutrition en moins de cinq minutes. La première question à laquelle le patient doit répondre par oui ou par non permet de déterminer si le patient a perdu du poids de façon involontaire dans les six derniers mois. La deuxième question à laquelle le patient doit répondre par oui ou par non permet de déterminer si le patient a consommé moins d'aliments qu'à l'habitude dans la dernière semaine. Le patient est identifié « à risque de dénutrition » s'il répond oui aux deux questions. L'outil a été validé dans deux cohortes consécutives de patients (99). La première cohorte de 1014 patients provenant de 18 centres hospitaliers canadiens a été utilisée pour le développement de l'outil, pour déterminer sa capacité à prédire les issues cliniques et pour calculer sa sensibilité et sa spécificité à dépister le risque de dénutrition en comparaison avec le *Subjective Global Assessment* (100). La deuxième

cohorte de 150 patients a permis de déterminer la variabilité inter-administrateurs et la capacité de l'outil à prédire les issues cliniques. Le CNST a été administré à l'admission par deux infirmiers/ères pour chaque patient. Le *Subjective Global Assessment* (100) a également été administré à chaque patient par un/e nutritionniste afin de calculer la sensibilité et la spécificité du CNST. Le coefficient de corrélation Kappa entre les deux infirmiers a été de 0,88 (IC 95% 0,80 à 0,97). La sensibilité et la spécificité étaient similaires entre les deux infirmiers (72,9 et 67,2% pour la sensibilité et 85,9 et 80,3% pour la spécificité). La capacité du CNST à prédire les issues cliniques a été calculée avec l'aide du test du Chi-Carré de Pearson pour la durée d'hospitalisation. Des régressions logistiques ont été utilisées pour prédire le risque de réadmission dans les 30 jours après l'hospitalisation et la mortalité (durant l'hospitalisation et dans les 30 jours suivants). Le risque de dénutrition tel qu'identifié par le CNST était associé avec une durée d'hospitalisation prolongée ( $p < 0,001$ ) et une cote plus élevée de réadmission dans les 30 jours après l'hospitalisation (RC 1,56, IC 95% 1,07 à 2,27) et de mortalité (RC 5,37, IC 95% 2,36 à 12,79). Toutefois, il n'est pas mentionné si les auteurs ont ajusté les modèles pour les facteurs potentiellement confondant de l'association entre l'état nutritionnel, le risque de réadmission et la mortalité. Ces résultats montrent que le CNST peut identifier les patients à risque d'issues indésirables lors d'une hospitalisation, mais des études supplémentaires doivent être menées afin de déterminer si un soutien nutritionnel pourrait être bénéfique.

Dans l'étude de cohorte présentée au Chapitre 3, le MNA-SF (77) ainsi qu'un questionnaire maison ont été utilisés pour évaluer l'état nutritionnel avant la cystectomie radicale. Le MNA-SF a été développé à partir du MNA (82). Il n'a pas été développé pour prédire le risque de complications post-opératoires et a été validé dans une population très similaire à celle du MNA. Dans notre étude de cohorte présentée au Chapitre 3, le score obtenu par le MNA-SF n'est pas associé au risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. Certaines composantes individuelles du MNA-SF telles que l'IMC, la perte de poids et la diminution des apports alimentaires sont associées à un risque plus élevé de complications de haut-grade, cardiaques, et de plaies à 90 jours. Il serait intéressant de comparer la capacité de différents outils à identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un soutien nutritionnel avant la cystectomie radicale. Des facteurs provenant d'un questionnaire nutritionnel maison ont permis de recueillir une plus grande quantité d'information qui a peu été étudiée jusqu'à maintenant. Des facteurs subjectifs tels que la diminution de l'hydratation ou de l'appétit avant l'opération peuvent rapporter des l'information pertinente sur l'état nutritionnel du patient avant l'opération. Une diminution de l'appétit avant l'opération est associée à un risque plus élevé de complications de bas-grade et de complications totales dans cette étude. Comme les complications de bas-grade sont les plus fréquentes (lorsque comparées aux complications de haut-

grade), cette information est intéressante dans l'objectif de diminuer le nombre de complications post-opératoires après la cystectomie radicale. Bien qu'il soit important d'utiliser des outils standardisés et reproductibles, des études comme celle présentée au Chapitre 3 sont aussi importantes car elles nous informent sur les facteurs de l'évaluation nutritionnelle spécifiques à considérer lors du développement d'outils futures.

Un autre facteur qui peut potentiellement entraîner des divergences entre les résultats des études qui ont observé le lien entre l'état nutritionnel et le risque de complications post-opératoires est la région ou le pays du centre hospitalier. La différence entre les régimes d'assurances pour les soins de santé entre les États-Unis, le Canada et l'Europe est bien connue. Puisque le statut socioéconomique est un des facteurs qui peuvent influencer les issues d'une chirurgie (101), la population des études menées dans des centres hospitaliers de renom aux États-Unis comme le *MSKCC* à New-York est probablement différente de celle des études menées dans la ville de Québec au Canada et peut entre autres causer un biais de référence. L'expérience des chirurgiens et les protocoles de soins sont aussi des facteurs qui peuvent entraîner des divergences entre les issues d'une chirurgie. Cette hétérogénéité dans les cohortes est une limite à la comparaison de la prévalence de la dénutrition chez la clientèle urologique entre les études. Par exemple, en utilisant le NRS pour dépister le risque nutritionnel avant la cystectomie radicale dans une étude de 76 patients au Danemark, 26% étaient à risque de dénutrition comparé à 52% dans l'étude de cohorte menée à l'Hôtel-Dieu de Québec (21). Cette différence peut être due à plusieurs facteurs dont l'utilisation d'un outil différent pour dépister la dénutrition pouvant causer un biais d'information et le type de population à l'étude et les critères de sélection pouvant causer un biais de sélection. Ainsi, même si des efforts sont déployés pour améliorer la qualité des méthodes pour rapporter et classifier les complications, les issues de la cystectomie radicale dépendent de plusieurs autres facteurs qui doivent être considérés.

Alors que certains auteurs utilisent des modèles de régression logistique ou log-binomiale, d'autres utilisent des tests simples de comparaison de moyennes ou de proportions pour observer l'association entre l'état nutritionnel et le risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. L'utilisation de tests de comparaisons limite entre autres l'ajustement pour les facteurs de confusion. Une analyse plus approfondie de la modélisation a permis de mettre en évidence une méthode statistique potentiellement mieux adaptée à la réalité, soit le modèle de régression de Poisson. Ce modèle permet de considérer le nombre de complications post-opératoires développées par chaque patient dans un intervalle de temps déterminé. L'utilisation d'un modèle de régression nécessite la vérification d'hypothèses qui sont importantes pour la validité des modèles et des résultats. Dans le cadre de l'étude de cohorte présentée au Chapitre 3, nous avons d'abord observé

la distribution des données afin de s'assurer qu'elle était similaire à la distribution de Poisson. La dispersion des données a été vérifiée avec l'aide de la statistique de Pearson. Dans les cas de sur-dispersion des données, nous avons utilisé la régression négative-binomiale. Compte tenu de la relativement petite taille d'échantillon et du faible nombre de complications à 7 jours, le problème de multiplicité des variables d'ajustement a rendu les modèles multiples d'une stabilité incertaine. Néanmoins, tous les modèles ont atteint la convergence et les résultats étaient similaires à ceux des modèles simples, ce qui nous permet de penser que les modèles étaient stables. Les modèles multiples pour les complications à 90 jours sont cliniquement plus importants et étaient également statistiquement plus stables compte tenu du nombre plus élevé de complications.

Certains cliniciens pourraient soulever la présence potentielle d'une dépendance entre les observations pour un même sujet. Il est tout à fait logique de penser qu'un sujet qui développe une complication aura un risque plus élevé d'en développer une deuxième et ainsi de suite. De plus, plus la durée d'observation est grande, moins l'hypothèse d'indépendance risque d'être respectée. Dans la cohorte de l'étude au Chapitre 3, la majorité des individus ont un nombre de complications faible. La distribution des événements observés a donc une asymétrie à droite (distribution de Poisson) alors qu'une dépendance importante entre les événements aurait entraîné une distribution asymétrique à gauche. Une alternative intéressante à la régression de Poisson aurait été l'utilisation de modèles mixtes ou des équations d'estimation généralisées. Toutefois, l'utilisation de ces modèles aurait nécessité l'estimation d'une matrice de travail de dimensions qui auraient été trop grandes pour être modélisées par nos logiciels. Dans un article publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2009, une équipe de chercheurs de l'Hôpital Sainte-Justine à Montréal a utilisé une approche statistique semblable à la nôtre pour leurs analyses secondaires (102). Dans le cadre d'une étude clinique randomisée contrôlée avec un placebo, les investigateurs ont effectué un décompte du nombre d'infections respiratoires dans un intervalle de temps donné chez 129 enfants et ont utilisé un modèle de régression de Poisson pour estimer le risque de développer une infection respiratoire suite au traitement. Le modèle de Poisson est généralement bien accepté pour ce type de modélisation, car il permet de bien représenter la réalité.

Puisqu'il est rare d'être en présence d'un cas qui respecte parfaitement toutes les hypothèses des modèles mathématiques, il est le devoir des investigateurs de juger de l'impact potentiel des biais occasionnés par leurs choix. Au meilleur de nos connaissances, les hypothèses du modèle semblent respectées. Après consultation avec plusieurs biostatisticiens, les conclusions sont que la dépendance entre les événements ne peut pas être parfaitement vérifiée et que le modèle de régression de Poisson est généralement bien accepté pour représenter ce type de situation. Bref, nous croyons que la régression de Poisson est un modèle bien adapté aux données présentées,

mais nous ne pouvons pas complètement éliminer la possibilité d'avoir estimé des intervalles de confiances trop petits et avoir ainsi obtenu des associations biaisées.

L'étude de cohorte présentée au Chapitre 3 provient d'une étude pilote de plus grande envergure menée à l'Hôtel-Dieu de Québec où plusieurs professionnels de la santé (physiothérapeute, ergothérapeute, infirmier/ère, nutritionniste, travailleur/euse sociale) ont évalué les patients avant leur chirurgie. L'information sur les patients a été recueillie par une revue des dossiers médicaux. Cette partie rétrospective du devis occasionne une certaine quantité d'information manquante. De plus, tous les professionnels n'ont pas pu évaluer tous les patients avant leur chirurgie (à cause d'un manque de temps, une absence, etc.). Puisqu'il est peu probable que les informations manquantes soient exclusivement dues au hasard, nous ne pouvons pas exclure l'effet d'un biais de sélection sur les résultats présentés. Néanmoins, cette étude a permis de mettre en évidence certains points importants tels que la découverte de facteurs de l'état nutritionnel associés aux complications post-opératoires de la cystectomie radicale et d'une modélisation statistique innovatrice. Les facteurs tels que l'albuminémie, la pré-albuminémie, la perte de poids, un IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup> et une diminution des apports et de l'appétit évalués de façon prospective avant l'opération ont été associés à un risque plus élevé de complications à sept et à 90 jours après la chirurgie chez la population étudiée. Les complications associées étaient les complications de bas-grade et de haut-grade, ainsi que les complications infectieuses, de plaies, cardiaques, et totales. Plusieurs facteurs potentiellement confondants identifiés dans la littérature actuelle et grâce à l'expérience clinique ont été intégrés aux modèles multiples, mais le risque de confusion résiduelle ne peut pas être éliminé.

Ces résultats permettent de confirmer l'hypothèse que certains facteurs de l'état nutritionnel sont associés au risque de complications post-opératoires de la cystectomie radicale. Il est toutefois important de rappeler que considérés individuellement, ces facteurs ne permettent pas de statuer de l'état nutritionnel d'un patient.

En conclusion, bien que des facteurs individuels de l'état nutritionnel aient été associés aux complications post-opératoires de la cystectomie radicale, certains points méritent d'être étudiés davantage. D'abord, l'étude présentée au Chapitre 3 est sujette à un biais de sélection potentiel. La prochaine étape serait de réviser les dossiers des patients qui ont subi une cystectomie radicale, mais qui n'ont pas été évalués par le/la nutritionniste. Ces informations permettront de comparer les caractéristiques et les issues cliniques des deux groupes de patients. De plus, considérant le nombre élevé de cystectomies radicales menées à l'Hôtel-Dieu de Québec, une étude de plus grande envergure spécifiquement développée pour mesurer l'état nutritionnel et le risque de complications post-opératoires devrait y être menée afin de confirmer les résultats obtenus. L'état nutritionnel devrait être évalué par plus d'un outil afin de pouvoir comparer leurs résultats. Une plus grande

cohorte permettrait de modéliser un score prédictif de complications qui considérerait les facteurs de l'état nutritionnel, de l'état physique, fonctionnel, et psychologique les plus associées aux issues cliniques de la cystectomie radicale. Ce score permettrait d'identifier les patients à risque de complications et de les prévenir par des interventions nutritionnelles, fonctionnelles, psychologiques ou médicales.



## Bibliographie

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):9-29.
2. Saad F and Sabbagh R. Le cancer de la vessie: approche diagnostique et thérapeutique. *Le clinicien*. Avril 2001;16(4).
3. Sun M, Trinh QD. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2015;29(2):205-18.
4. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, Lerner SP, Mansson W, Sagalowsky A, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *European urology*. 2010;57(6):983-1001.
5. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical medicine*. 2010;10(6):624-7.
6. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
7. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto (Ontario): Société canadienne du cancer; 2015.
8. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. GLOBOCAN 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
9. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
10. Burden S BH, Lal S, Sharma A, Lyell C, Owen KA, Muneer A. Perioperative nutrition for the treatment of bladder cancer by radical cystectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;Art. No.: CD010127(11).
11. Garcia-Closas M, Ye Y, Rothman N, Figueroa JD, Malats N, Dinney CP, et al. A genome-wide association study of bladder cancer identifies a new susceptibility locus within SLC14A1, a urea transporter gene on chromosome 18q12.3. *Hum Mol Genet*. 2011;20(21):4282-9.
12. Campbell - Walsh *Urology* 10th ed. vol 1. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2012.
13. de Braud F, Maffezzini M, Vitale V, Bruzzi P, Gatta G, Hendry WF, et al. Bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;41(1):89-106.
14. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed: Wiley-Blackwell; 2009.
15. Clin B, RecoCancerProf<sup>®</sup> Working G, Pairon JC. Medical follow-up for workers exposed to bladder carcinogens: the French evidence-based and pragmatic statement. *BMC public health*. 2014;14:1155.
16. Campbell - Walsh *Urology* 10th ed. vol 4. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2012.
17. Nagele U, Sievert K-D, Merseburger AS, Anastasiadis AG, Stenzl A. Urinary diversion following cystectomy. *EAU Update series*. 2005;3(3):129-37.
18. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. 1950. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 2):1140-5; discussion 6.
19. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *International journal of nursing practice*. 2006;12(2):110-8.
20. Bihrlé R. The Indiana pouch continent urinary reservoir. *The Urologic clinics of North America*. 1997;24(4):773-9.
21. Jensen BT, Laustsen S, Petersen AK, Borre M, Soendergaard I, Ernst-Jensen KM, et al. Preoperative risk factors related to bladder cancer rehabilitation: a registry study. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(9):917-21.
22. Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ. Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *British journal of urology*. 1989;63(1):43-52.

23. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *The Journal of urology*. 2007;177(6):2088-94.
24. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(3):666-75.
25. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU international*. 2011;108(4):539-45.
26. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *European urology*. 2007;51(2):397-401; discussion -2.
27. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *European urology*. 2009;55(1):164-74.
28. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, Humphrey JE, Patel SG, Clark PE, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *The Journal of urology*. 2010;184(4):1296-300.
29. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology*. 2006;68(1):58-64.
30. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *The Journal of urology*. 2010;183(6):2171-7.
31. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology*. 2007;69(2):221-5.
32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
33. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, von Bodman C, Brock M, Noldus J, et al. Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(2):143-9.
34. Martin RC, 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Annals of surgery*. 2002;235(6):803-13.
35. Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA, Jr. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *The Journal of urology*. 2002;167(5):2012-6.
36. Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith JA, Jr. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *The Journal of urology*. 2003;169(1):101-4.
37. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. *The Journal of urology*. 1992;148(5):1401-5.
38. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamalla A, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *The Journal of urology*. 2008;180(1):121-7.
39. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2005;174(4 Pt 1):1231-7; discussion 7.
40. Joniau S, Benijts J, Van Kampen M, De Waele M, Ooms J, Van Cleynenbreugel B, et al. Clinical experience with the N-shaped ileal neobladder: assessment of complications, voiding

- patterns, and quality of life in our series of 58 patients. *European urology*. 2005;47(5):666-72; discussion 72-3.
41. Meller AE, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Srougi M. Complications in radical cystectomy performed at a teaching hospital. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2002;28(6):522-5.
  42. Meyer JP, Blick C, Arumainayagam N, Hurley K, Gillatt D, Persad R, et al. A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: revisiting the initial experience, and results in 104 patients. *BJU international*. 2009;103(5):680-3.
  43. Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):886-9; discussion 9-90.
  44. Novara G, De Marco V, Aragona M, Boscolo-Berto R, Cavalleri S, Artibani W, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol*. 2009;182(3):914-21.
  45. Spencer ES, Smith AB. Exploring the 3 A's of cystectomy access to care for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015;33(3):105-7.
  46. Leow JJ, Reese S, Trinh QD, Bellmunt J, Chung BI, Kibel AS, et al. Impact of surgeon volume on the morbidity and costs of radical cystectomy in the USA: a contemporary population-based analysis. *BJU Int*. 2015;115(5):713-21.
  47. Casey RG, So AI. Bladder cancer: are provider volumes a suitable measure of quality of care? *Nat Rev Urol*. 2011;8(7):361-3.
  48. (UETMIS-CHUQ). UdédtedmdiesdChudQ. Évaluation de l'efficacité de mesures d'intervention périopératoires de la cystectomie radicale chez les adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie - Rapport d'évaluation préparé par Martin Bussièrès, Marc Lagacé, Martin Coulombe, Marc Rhainds (UETMIS 06-12). Quebec2012. p. IX- 45.
  49. Inman BA, Harel F, Tiguert R, Lacombe L, Fradet Y. Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients. *J Urol*. 2003;170(5):1888-91.
  50. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Critical care clinics*. 2010;26(3):527-47, x.
  51. Cerantola Y, Valerio M, Hubner M, Iglesias K, Vaucher L, Jichlinski P. Are patients at nutritional risk more prone to complications after major urological surgery? *The Journal of urology*. 2013;190(6):2126-32.
  52. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesia*. 1997;78(5):606-17.
  53. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2011;5(5):342-8.
  54. Mir MC, Zargar H, Bolton DM, Murphy DG, Lawrentschuk N. Enhanced Recovery After Surgery protocols for radical cystectomy surgery: review of current evidence and local protocols. *ANZ J Surg*. 2015.
  55. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, et al. Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92(6):1594-600.
  56. Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 2014;191(2):335-40.
  57. Patel HR, Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, et al. Enhanced recovery after surgery: are we ready, and can we afford not to implement these pathways for patients undergoing radical cystectomy? *European urology*. 2014;65(2):263-6.

58. Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Bhat A, Kahokehr A, Hill AG. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery. *N Z Med J*. 2010;123(1319):61-70.
59. Geltzeiler CB, Rotramel A, Wilson C, Deng L, Whiteford MH, Frankhouse J. Prospective study of colorectal enhanced recovery after surgery in a community hospital. *JAMA Surg*. 2014;149(9):955-61.
60. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*. 2013;76(4):296-302.
61. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy of N, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(5):730-8.
62. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2000;34(3):137-68.
63. von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S35-8.
64. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment: Cabi; 2003.
65. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clinical nutrition*. 2014;33(1):39-58.
66. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(8):1258-64.
67. Tsai S. Importance of lean body mass in the oncologic patient. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;27(5):593-8.
68. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(6):1073-9.
69. Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, Celaya-Perez S, Araujo K, Garcia de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015.
70. Kumar NB. *Nutritional management of cancer treatment effects*: Springer Science & Business Media; 2012.
71. Laviano A, Koverech A, Mari A. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2015;74(4):348-54.
72. Fuhrman MP. The albumin-nutrition connection: separating myth from fact. *Nutrition*. 2002;18(2):199-200.
73. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2014;11(3):177-80.
74. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Khuri SF, Henderson WG, et al. The effects of adjusting for case mix on mortality and length of stay following radical cystectomy. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 1):1363-8.
75. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *The Journal of urology*. 2011;185(1):90-6.
76. Johnson DC, Riggs SB, Nielsen ME, Matthews JE, Woods ME, Wallen EM, et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. *World journal of urology*. 2014.
77. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossom A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical nutrition*. 2015;34(3):335-40.

78. Santé Canada. Lignes directrice canadiennes pour la classification du poids chez les adultes. . Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux du Canada2003.
79. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical nutrition*. 2008;27(1):5-15.
80. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366-72.
81. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-21.
82. Guigoz Y, Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. Nestle Nutrition workshop series Clinical & performance programme. 1999;1:3-11; discussion -2.
83. Vellas BJ, Guigoz Y, Garry P, Albarede J. The Mini Nutritional Assessment: MNA. *Nutrition in the elderly. The Mini Nutritional Assessment: MNA Nutrition in the elderly*. 1994.
84. Guigoz Y, Vellas B, Garry P, Vellas B, Albarede J. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *The mini nutritional assessment: MNA Nutrition in the elderly*. 1997:15-60.
85. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321-36.
86. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(4):777-83.
87. Wolinsky FD, Coe RM, McIntosh WA, Kubena KS, Prendergast JM, Chavez MN, et al. Progress in the development of a nutritional risk index. *The Journal of nutrition*. 1990;120 Suppl 11:1549-53.
88. Studley HO. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. *Nutricion hospitalaria*. 2001;16(4):141-3; discussion 0-1.
89. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical nutrition*. 2003;22(3):235-9.
90. Elia M, Stratton RJ. An analytic appraisal of nutrition screening tools supported by original data with particular reference to age. *Nutrition*. 2012;28(5):477-94.
91. Schiesser M, Muller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schafer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clinical nutrition*. 2008;27(4):565-70.
92. Kwag SJ, Kim JG, Kang WK, Lee JK, Oh ST. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Annals of surgical treatment and research*. 2014;86(4):206-11.
93. Charlton K, Nichols C, Bowden S, Milosavljevic M, Lambert K, Barone L, et al. Poor nutritional status of older subacute patients predicts clinical outcomes and mortality at 18 months of follow-up. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(11):1224-8.
94. Soderstrom L, Rosenblad A, Adolfsson ET, Saletti A, Bergkvist L. Nutritional status predicts preterm death in older people: a prospective cohort study. *Clinical nutrition*. 2014;33(2):354-9.
95. Traissac P, Martin-Prével Y, Delpeuch F, Maire B. Régression logistique vs autres modèles linéaires généralisés pour l'estimation de rapports de prévalences. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 1999;47(6):593-604.
96. Vittinghoff E. *Regression methods in biostatistics : linear, logistic, survival, and repeated measures models*. Springer, editor. New York2005.
97. Boslaugh S. *Encyclopedia of epidemiology*: SAGE Publications, Inc; 2008.
98. Bernard P-M, Lapointe C. *Mesures statistiques en épidémiologie*: PUQ; 1987.

99. Laporte M, Keller HH, Payette H, Allard JP, Duerksen DR, Bernier P, et al. Validity and reliability of the new Canadian Nutrition Screening Tool in the 'real-world' hospital setting. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(5):558-64.
100. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8-13.
101. Reames BN, Birkmeyer NJ, Dimick JB, Ghaferi AA. Socioeconomic disparities in mortality after cancer surgery: failure to rescue. *JAMA Surg.* 2014;149(5):475-81.
102. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(4):339-53.

# Annexes

## Annexe A: Mini-Nutritional Assessment Short-Form (version adaptée de Rubenstein LZ *et al.* (80) pour son utilisation dans un cadre de recherche)



**UROLOGIE**

CHUL  **MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT**  
 HDQ  **MNA- FORMULAIRE DE**  
 HSFA  **DÉPISTAGE - NUTRITION**

No de dossier HDQ: [ ] - [ ] - [ ]      Date d'évaluation (AAAA-MM-JJ): 201 - [ ] - [ ]      Nutritionniste: \_\_\_\_\_

Age: [ ]      Sexe:  Masculin  Féminin

RÉPONDEZ AU QUESTIONNAIRE EN NOIRCISSANT LA BULLE CORRESPONDANT AU SCORE APPROPRIÉ POUR CHAQUE QUESTION. ADDITIONNEZ LES POINTS POUR OBTENIR LE SCORE DE DÉPISTAGE      Exemple: ●

A.- Le patient a-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0	<input type="radio"/> Sévère baisse de l'alimentation
	1	<input type="radio"/> Légère baisse de l'alimentation
	2	<input type="radio"/> Pas de baisse de l'alimentation
B.- Perte récente de poids (<3 mois)	0	<input type="radio"/> Perte de poids > 3 kg
	1	<input type="radio"/> Ne sait pas
	2	<input type="radio"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg
	3	<input type="radio"/> Pas de perte de poids
C.- Motricité	0	<input type="radio"/> du lit au fauteuil
	1	<input type="radio"/> autonome à l'intérieur
	2	<input type="radio"/> sort du domicile
D.- Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?	0	<input type="radio"/> Oui
	2	<input type="radio"/> Non
E.- Problème neuropsychologiques?	0	<input type="radio"/> démence ou dépression sévère
	1	<input type="radio"/> démence modérée
	2	<input type="radio"/> pas de problème psychologique
SI L'IMC N'EST PAS DISPONIBLE, REPLACER LA QUESTION F1 PAR F2		
F1.- Indice de masse corporelle (IMC = poids / (Taille) <sup>2</sup> )	0	<input type="radio"/> IMC < 19
Poids [ ] Kg      Taille [ ] m      IMC [ ] kg/m <sup>2</sup>	1	<input type="radio"/> 19 <ou= IMC < 21
	2	<input type="radio"/> 21 <ou= IMC < 23
	3	<input type="radio"/> IMC >ou = 23
NE PAS RÉPONDRE À LA QUESTION F2 SI LA QUESTION F1 A ÉTÉ COMPLÉTÉE		
F2.- Circonférence du mollet (CM) en cm	0	<input type="radio"/> CM < 31
	3	<input type="radio"/> CM >ou = 31
Score de dépistage (Maximum de 14 points)	[ ]	<b>Calculs du Score MNA</b>
<input type="radio"/> 12 - 14 points = État nutritionnel normal		
<input type="radio"/> 8 - 11 points = Risque de malnutrition		
<input type="radio"/> 0 -7 points = Malnutrition avérée		

MNA\_Version2011  
2011-01

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT - MNA-  
FORMULAIRE DE DÉPISTAGE - NUTRITION

Page 1 de 1

44084



# Annexe B: Questionnaire maison (Dépistage nutritionnel de la clientèle pré-opératoire en uro-oncologie)



**UROLOGIE**

**DÉPISTAGE NUTRITIONNEL DE LA CLIENTÈLE PRÉ-OPÉRATOIRE EN URO - ONCOLOGIE NUTRITION**

CHUL

HDQ

HSFA

No de dossier HDQ: [ ] - [ ] - [ ]

Date d'évaluation (AAAA-MM-JJ): 201[ ] - [ ] - [ ]

Nutritionniste: \_\_\_\_\_

**INDICATEUR EN NUTRITION**

**ANTROPOMÉTRIE:**

Taille : [ ] . [ ] m

IMC : [ ] kg/m<sup>2</sup>

Poids actuel : [ ] . [ ] Kg

Poids habituel : [ ] . [ ] Kg

Perte de poids en % : [ ]

Perte de poids  Significative  Sévère

Depuis quand : [ ] en semaines

[ ] . [ ] en mois

**BIOCHIMIE:**

Albumine [ ] g/L

Préalbumine [ ] mg/L

Protéine C réactive : [ ] mg/L

Date d'évaluation (AAAA-MM-JJ): [ ] - [ ] - [ ]

**SYSTÈME DIGESTIF:**

Noircir votre réponse Exemple:

Appétit  ↑  Stable  ↓

Si l'appétit est ↓  No/Vo  RGO

Suite au diagnostic

Satiété précoce

Douleur

Cause : [ ]

**Apport alimentaires :**

↑  Stable  ↓

Si l'apport est ↓ Depuis quand [ ] en semaines

Suppléments nutritifs [ ] . [ ] en mois

**Dénutrition:**

Degré:  Légère  Modérée  Sévère

Type:  Marasme  Kwashiorkor  Mixte

**Élimination :**

↑  Stable  ↓

**Hydratation :**

↑  Stable  ↓

41473



DepNutri\_2011  
2011-01

DÉPISTAGE NUTRITIONNEL DE LA CLIENTÈLE PRÉ-OPÉRATOIRE  
EN URO - ONCOLOGIE • NUTRITION

Page 1 de 1