

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ В РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Орлов Ю.Н.¹, Демидова А.А.², Максимов А.Ю.³, Бова Ф.С.²

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, e-mail: kdc@center-zdorovie.ru;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Цель исследования: выявить предикторы недержания мочи (НМ) в ранние и отдаленные сроки после робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) у больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ). В работу включены результаты обследования 65 больных локализованным РПЖ после РАРП. В подгруппах больных в зависимости от наличия (1-я группа, n=30) или отсутствия недержания мочи (2-я группа, n=35) через 12 месяцев после РАРП ретроспективно оценивали предикторы после исходного ультразвукового, томографического, генетического, уродинамического, иммуногистохимического обследования. Для статистического анализа информации использовали методы Каплана–Мейера, регрессионный анализ Кокса. Установлено, что риск развития НМ после РАРП у больных локализованным РПЖ в ранние сроки после операции сопряжен с дооперационным снижением емкости мочевого пузыря, высокой экспрессией гена *PCA3* в осадке мочи и выраженной экспрессией онкомаркеров Ki-67 и AMACR в опухолевой ткани. Предикторами развития НМ в отдаленные сроки после РАРП у больных локализованным РПЖ являются высокая амплитуда детрузорной гиперактивности до операции и снижение толщины мышцы, поднимающей задний проход. Для эффективного прогноза развития НМ в ранние сроки после операции необходимо определять исходную емкость мочевого пузыря и активность онкомаркеров, характеризующих пролиферативный потенциал опухоли. Отдаленные осложнения удержания мочи связаны с исходными функциональными и анатомическими особенностями мочевыводящих путей.

Ключевые слова: рак предстательной железы, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, недержание мочи, предикторы, онкомаркеры.

PREDICTION OF EARLY AND LONG-TERM URINARY INTENTION AFTER RADICAL ROBOT-ASSISTED PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Orlov Yu.N.¹, Demidova A.A.², Maksimov A.Yu.³, Bova F.S.²

¹Clinical and Diagnostic Center «Health», Rostov-on-Don, e-mail: kdc@center-zdorovie.ru;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru;

³National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Objective: to identify early and late predictors of urinary incontinence (UI) after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in patients with localized prostate cancer (PCa). The work includes the results of examination of 65 patients with localized PCa after RARP. In subgroups of patients, depending on the presence (Group 1, n=30) or absence of urinary incontinence (Group 2, n=35), 12 months after RARP, predictors were retrospectively assessed after the initial ultrasound, tomography, genetic, urodynamic, immunohistochemical examination. For statistical analysis of information, the Kaplan-Meier methods and Cox regression analysis were used. It was found that the risk of developing UI after RARP in patients with localized PCa in the early stages after surgery is associated with a preoperative decrease in bladder capacity, high expression of the *PCA3* gene in the urine sediment, and a pronounced expression of Ki-67 and AMACR tumor markers in the tumor tissue. The predictors of the development of UI in the long term after RARP in patients with localized PCa are a high amplitude of detrusor hyperactivity before surgery and a decrease in the thickness of the levator ani muscle. In order to effectively predict the development of UI in the early stages after surgery, it is necessary to determine the initial capacity of the bladder and the activity of tumor markers that characterize the proliferative potential of the tumor. Long-term complications of urinary retention are associated with the initial functional and anatomical features of the urinary tract.

Keywords: prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, urinary incontinence, predictors, oncomarkers.

Прогнозирование недержания мочи (НМ) и реабилитации пациентов с функциональными осложнениями после робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) является актуальной проблемой онкоурологии. По данным метаанализа, частота инконтиненции после РАРП составляет от 4 до 31% через 12 месяцев после операции [1]. Известно, что радикальная простатэктомия (РПЭ) изменяет не только анатомию малого таза, но и функцию мочевого пузыря и уретры, что, в свою очередь, приводит к таким осложнениям, как НМ и дисфункция мочевого пузыря [2]. В научных исследованиях последних лет подчеркивается многофакторность развития НМ после РАРП [3], что определяет важность персонализированного подхода к ведению пациентов данной категории. Группой исследователей разработана предиктивная модель НМ после РАРП на основании уродинамических параметров [4]. Предиктивными факторами недержания мочи после РАРП авторы считают снижение эластичности стенки мочевого пузыря, максимального давления закрытия уретры и наличие инфравезикальной обструкции [4]. Однако в прогностическую модель НМ авторы включали только уродинамические параметры, без учета клинических и онкологических факторов. Создание комплексной прогностической модели позволит более эффективно стратифицировать пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) на группы риска НМ до оперативного лечения и применить адекватную состоянию больного программу реабилитации после РАРП, что, несомненно, будет способствовать повышению качества жизни пациентов.

Целью исследования явилось выявить предикторы недержания мочи в различные сроки после робот-ассистированной радикальной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 65 больных локализованным РПЖ. РАРП выполняли на роботической системе Da Vinci Si четырьмя хирургами, имеющими опыт более 300 операций. Длительность операции в целом по группе составляла 174 ± 30 мин, интраоперационная кровопотеря – 216 ± 19 мл.

Критериями включения в исследование явились: локализованная форма РПЖ (стадии T1-T2N0M0); предоперационный уровень общего простата-специфического антигена (ПСА) менее 15 нг/мл; возраст менее 70 лет; использование в качестве лечения РАРП.

Критерии не включения: положительный хирургический край; местнораспространенные и метастатические формы РПЖ; индекс Глисона 8 и более; предшествующая гормональная, лучевая, химиотерапия; осложнения оперативного лечения; предварительные операции на органах малого таза, фаллопротезирование; неврологические заболевания, сопровождающиеся нарушением функции тазовых органов; отсутствие

самостоятельного мочеиспускания (интермиттирующая катетеризация, уретральный катетер, цистостома); декомпенсированные сопутствующие заболевания.

Критерии исключения: несоблюдение пациентами сроков динамического обследования.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 19 от 24.01.2020 г.). От всех больных было получено информированное согласие на проведение исследований и последующее использование полученных данных в научных целях.

В течение 12 месяцев после РАРП фиксировали как сам факт развития НМ, так и сроки наступления осложнения. Критерием недержания мочи считали использование 1 и более прокладок в сутки после удаления уретрального катетера.

В подгруппах больных в зависимости от наличия (1-я группа, n=30) или отсутствия НМ (2-я группа, n=35) через 12 месяцев после РАРП ретроспективно оценивали следующие предикторы: возраст, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, суммарные баллы выраженности симптомов при заболеваниях предстательной железы, международный индекс эректильной функции, параметры дневника мочеиспусканий, стадия РПЖ по TNM, уровни общего и ПСА в сыворотке крови, экспрессия гена *PCAZ* в осадке мочи, опыт хирурга, нервсбережение, длительность катетеризации мочевого пузыря, параметры ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии (размеры предстательной железы, толщина мышцы, поднимающей задний проход, толщина внутренней запирательной мышцы), функциональные изменения, выявляемые при комплексном уродинамическом исследовании, экспрессия Ki-67, α -метил-ацил-КоА-рацемазе (AMACR), p53 в опухолевой ткани.

В сыворотке крови уровень общего и свободного ПСА определяли путем иммуноферментного анализа.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) опухолевой ткани проводили в соответствии со стандартным протоколом. При этом были использованы моноклональные мышинные антитела к белку Ki-67 (1:200, Diagnostic Biosystems, Испания), моноклональные кроличьи антитела к человеческим AMACR (Alpha methylacyl-CoA-racemase) (P504S) (Dako, США), мышинные моноклональные антитела к p53 DO7 (Dako, США). Результаты ИГХИ маркеров оценивали, учитывая число позитивно окрашенных клеток на 1000 клеток в баллах: 0 баллов – отсутствие экспрессии (0–10% окрашенных клеток), 1 балл (10–25%) – слабая экспрессия, 2 балла (25–50%) – умеренная экспрессия, 3 балла (более 50%) – сильная экспрессия маркера.

Уровень мРНК гена *PCAZ* в осадке мочи определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). В качестве референсного гена использовали ген

калликреина человека *KLK3*. При ПЦР-РВ использовали готовые праймеры *KLK3* и *PCAZ* (Applied Biosystems, FAM).

После выявления предикторов событийную вероятность развития НМ после РАРП оценивали с помощью метода Каплана–Мейера, а прогностическую значимость предикторов на развитие НМ анализировали с помощью регрессионного анализа Кокса.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 12,0 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения величин проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели были представлены в виде медианы и межквартильного диапазона. Сравнение средних двух групп осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. В работе использовали методы Каплана–Мейера, регрессионный анализ Кокса.

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст 65 пациентов, включенных в исследование, колебался от 51 до 69 лет, медиана составила 65 лет, межквартильный диапазон – 59–64 года. В 1-й и 2-й группах возраст пациентов не различался (62 [57–65] года против 64 [61–66] лет, $p=0,78$). По стадиям РПЖ больные распределились следующим образом: в 1-й группе T1c встречалась у 2 (6,7%), T2a – у 9 (30%), T2b – у 3 (10%) и T2c – у 16 (53,3%) пациентов, а во 2-й группе T2a выявлена у 13 (37,1%), T2b – у 4 (11,4%) и T2c – у 18 (51,5%) больных. Различия распределения больных по стадиям РПЖ в двух группах отсутствовали ($p=0,454$). В 1-й группе индекс Глисона 6 (3+3) был выявлен у 22 (73,3%) больных, 7 (3+4) – у 6 (20%) и 7 (4+3) – у 2 (6,7%) пациентов, а во 2-й группе – у 27 (77,1%, 7 (20%) и 1 (2,9%) больного соответственно ($p=0,764$).

У пациентов 1-й и 2-й групп отсутствовало различие по таким изучаемым показателям, как возраст ($p=0,78$), индекс массы тела (28 [26–29] кг/м² против 26 [25–28] кг/м², $p=0,223$), суммарные баллы выраженности симптомов при заболеваниях предстательной железы (17 [10–20] баллов против 17 [6–19] баллов, $p=0,475$), международный индекс эректильной функции (16 [14–19] баллов против 18 [13–21] баллов, $p=0,464$), параметры дневника мочеиспусканий, стадия РПЖ по TNM ($p=0,454$), уровни общего (6 [4–8] нг/мл против 6 [4–9] нг/мл, $p=0,385$) и свободного ПСА в сыворотке крови, опыт хирурга, нервсбережение, длительность катетеризации мочевого пузыря, размер предстательной железы (41 [36–51] см³ против 46 [33–53] см³, $p=0,972$) и объем остаточной мочи (38 [30–42] мл против 37 [24–42] мл, $p=0,493$). Толщина внутренней запирающей мышцы в зависимости от развития НМ не различалась (20 мм [19–21] против 21 мм [20–22], $p=0,069$).

При сравнительном анализе показателей ультразвукового и уродинамического обследования в 1-й и 2-й группах статистически значимые отличия были установлены для емкости мочевого пузыря и амплитуды детрузорной гиперактивности (табл. 1).

Таблица 1

Результаты дооперационного обследования больных со статистически значимым различием в 1-й и 2-й группах

Показатели	1-я группа, n=30	2-я группа, n=35	p
Емкость мочевого пузыря, мл	338 [245–388]	370 [350–395]	0,034
Амплитуда детрузорной гиперактивности, см вод. ст.	36 [31–42]	24 [21–27]	<0,001
Толщина мышцы, поднимающей задний проход, мм	9 [8–10]	11 [10–12]	<0,001
мРНК гена <i>PCAZ</i> в осадке мочи	–0,47 [–0,53–0,68]	0,34 [–0,17–0,92]	0,015

При проведении магнитно-резонансной томографии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой установлено повышение толщины мышцы, поднимающей задний проход ($p < 0,001$).

Гиперэкспрессия *PCAZ* в ткани простаты строго специфична для РПЖ и его метастазов и не характерна для доброкачественных процессов в органе [5]. Причем при РПЖ РНК-продукт этого гена присутствует в моче. Диагностические возможности определения уровня мРНК гена *PCAZ* в моче при РПЖ известны [5], а влияние на развитие функциональных осложнений после операции не исследовалось. В работе установлено, что у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой дооперационная активность экспрессии гена *PCAZ* в осадке мочи была выше ($p = 0,015$) (табл. 1).

При сравнении выраженности экспрессии Ki-67, AMACR, p53 в опухолевой ткани установлено, что в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, экспрессия пролиферативных факторов Ki-67 и AMACR была выше ($p < 0,05$) (табл. 2), а экспрессионная активность p53 не различалась ($p = 0,599$) (табл. 2).

Таблица 2

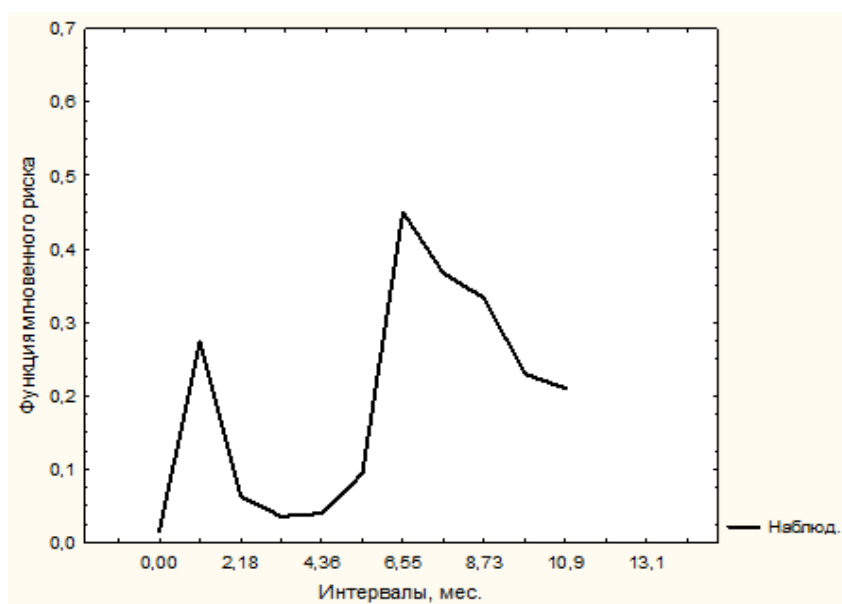
Экспрессия онкомаркеров в опухолевой ткани у больных 1-й и 2-й групп

Группа	1 балл		2 балла		3 балла		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Экспрессия Ki-67							
1-я группа (n=30)	3	10,0	23	76,7	4	13,3	0,007
2-я группа (n=35)	13	37,1	22	62,9	–	–	
Экспрессия AMACR							
1-я группа (n=30)	1	3,3	5	16,7	24	80,0	0,034

2-я группа (n=35)	3	8,6	15	42,9	17	48,5	
Экспрессия p53							
1-я группа (n=30)	12	40,0	16	53,3	2	6,7	0,599
2-я группа (n=35)	12	34,3	18	51,4	5	14,3	

Как известно, Ki-67 является маркером клеточной пролиферации и широко используется ввиду его высокой воспроизводимости и информативности [6]. Повышение активности фермента АМАСР при наличии разветвленных жирных кислот усиливает клеточные свободнорадикальные процессы, что способствует повреждению ДНК клеток и опухолевому росту [7]. Ген p53 локализуется в ядрах клеток и относится к супрессорам опухолевого роста [8].

Вероятность развития НМ после РАРП в первый год после операции оценивалась с помощью метода Каплана–Мейера. НМ у больных исследуемой группы развивалось в основном в первые 7 месяцев после операции. Оценка мгновенного риска развития изучаемого осложнения позволила уточнить, что риск развития НМ повышался в 1,1 месяца и 6,8 месяца после операции (рисунок). Это позволило нам разделить сроки развития НМ на ранние (до 6 недель) и отдаленные (свыше 6 месяцев) после операции.



Функция мгновенного риска НМ у больных после РАРП

Влияние выявленных в результате сравнительного анализа предикторов на вероятность развития НМ в ранние и отдаленные сроки после операции анализировали с помощью регрессионного анализа Кокса (табл. 3).

Результаты регрессионного анализа Кокса по влиянию предикторов на НМ в ранние и отдаленные сроки после РАРП

Показатели	Ранние сроки НМ		Отдаленные сроки НМ	
	ОШ	p	ОШ	p
Емкость мочевого пузыря, мл	1,96	0,021	1,38	0,174
Амплитуда детрузорной гиперактивности, см вод. ст.	1,37	0,245	1,93	0,004
Толщина мышцы, поднимающей задний проход, мм	1,43	0,067	1,79	0,005
мРНК гена <i>PCAZ</i> в осадке мочи	1,55	0,045	1,36	0,173
Экспрессия Ki-67	1,68	0,039	1,40	0,205
Экспрессия AMACR	1,61	0,041	1,27	0,292

Примечание: ОШ – отношение шансов

В результате было установлено, что такие дооперационные изменения, как снижение емкости мочевого пузыря, усиление экспрессии гена *PCAZ* в осадке мочи и экспрессия пролиферативных факторов Ki-67 и AMACR в опухолевой ткани, были сопряжены с развитием НМ в ранние сроки после РАРП, а высокая амплитуда детрузорной гиперактивности и снижение толщины мышцы, поднимающей задний проход, ассоциированы с развитием НМ в отдаленные сроки после операции (табл. 3). Таким образом, не только изменения функциональных и анатомических особенностей удержания мочи были связаны с развитием НМ после операции, но и активность экспрессии онкомаркеров. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что известным предиктором развития НМ после радикальной простатэктомии выступает длительно существующая дооперационная инфравезикальная обструкция [4]. В свою очередь, выраженность и длительность инфравезикальной обструкции, очевидно, связаны с активностью пролиферации опухолевых клеток и выраженностью экспрессии онкомаркеров.

Опираясь на прогноз развития НМ после РАРП, возможно рационально выстроить тактику лечения функционального осложнения после операции. Высокий риск раннего развития НМ после операции позволяет больше склоняться в сторону хирургической коррекции нарушений удержания мочи, а риск отдаленных осложнений – в пользу комплексной консервативной реабилитации пациентов.

Выводы

1. Риск развития НМ после РАРП у больных локализованным РПЖ в ранние сроки после операции сопряжен с дооперационным снижением емкости мочевого пузыря, высокой

экспрессией гена *PCa3* в осадке мочи и выраженной экспрессией онкомаркеров Ki-67 и AMACR в опухолевой ткани.

2. Предикторами развития НМ в отдаленные сроки после РАРП у больных локализованным РПЖ являются высокая амплитуда детрузорной гиперактивности до операции и снижение толщины мышцы, поднимающей задний проход.

Список литературы

1. Ficarra V., Novara G., Ahlering T.E., Costello A., Eastham J.A., Graefen M., Guazzoni G., Menon M. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Potency Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy // *European Urology*. 2012. Vol. 62. Is. 3. P.418-430.
DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.046
2. Machioka K., Kadono Y., Naito R., Nakashima K, Iijima M, Kawaguchi S, Shigehara K, Nohara T. Evaluating urinary incontinence before and after radical prostatectomy using the international consultation on incontinence questionnaire-short form // *Neurourology and Urodynamics*. 2018. Vol. 38. Is 2. P.726-733. DOI: 10.1002/nau.23907
3. Rahnama'i M.S., Marcelissen T., Geavlete B., Tutolo M., Hüsч T. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence // *Front Surg*. 2021Apr 9. Is. 8. P. 647656.
DOI: 10.3389/fsurg.2021.647656
4. Barnoiu O.S., Garcia Galisteo E., Baron Lopez F., Vozmediano Chicharro R., Soler Martinez J, Del Rosal Samaniego J.M. Prospective urodynamic model for prediction of urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy // *Urol. Int*. 2014. Vol. 92. Is. 3. P. 306-309.
DOI: 10.1159/000354352.
5. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., Борискин А.Г., Рева С.А., Лебелев Д.Г., Яковлев В.Д. Диагностическая значимость *PCa3*, *TMPRSS2: ERG* и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной желез // *Онкоурология*. 2020. Т.16. №2. С.65–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73
6. Missaoui N., Abdelkarim S.B., Mokni M., Hmissa S. Prognostic factors of prostate cancer in Tunisian men: immunohistochemical study // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. Vol. 17. P. 2655.
7. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н., Протощак В.В., Скрыбин О.Н., Бабкин П.А. Иммунологические аспекты диагностики рака предстательной железы // *Вестник урологии*. 2018. Т.6. №4. С. 42-48. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-6-4-42-48.
8. Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности // *Вестник*

Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 145–155.
DOI: 10.22363/2313–0245-2020-24-2-145-155.