

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Слусаренко Роман Иванович

3Д моделирование в планировании радикальной простатэктомии

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Безруков Евгений Алексеевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Оценка онкологических и функциональных результатов после радикальной простатэктомии.....	10
1.2 Роль магнитно-резонансной томографии в стадировании рака простаты	12
1.2.1 Протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты	14
1.2.2 Объём опухолевого узла.....	17
1.2.3 Картирование простаты при мпМРТ.....	19
1.2.4 Сопоставление мпМРТ с гистологическим материалом.....	23
1.3 Трёхмерное моделирование как самостоятельный метод визуализации в урологии.....	26
1.4 Трёхмерное моделирование простаты при планировании радикальной простатэктомии.....	28
1.5 Использование 3D-печати моделей простаты при планировании оперативного вмешательства	29
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ.....	31
2.1 Характеристика пациентов.....	31
2.2 Техника создания трёхмерной виртуальной модели предстательной железы	38
2.2.1 Подбор параметров мпМРТ для 3D-моделирования простаты.....	38
2.2.2 Подбор программного обеспечения для 3D-моделирования простаты	41
2.2.3 Алгоритм создания трёхмерной модели предстательной железы	46
2.3 Методика выполнения патоморфологического исследования.....	52
2.4 Статистический анализ	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по предоперационным показателям	61

3.2 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по периоперационным показателям	63
3.3 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по результатам морфологического анализа удаленной ткани простаты.....	65
3.3.1 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по статусу хирургического края	65
3.3.2 Результаты изменения стадии гистологического заключения послеоперационного материала	70
3.4 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края	78
3.4.1 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края после радикальной простатэктомии в общей выборке.....	78
3.4.2 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края после радикальной простатэктомии в контрольной группе	81
3.4.3 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края после радикальной простатэктомии в группе 3D-моделирования.....	84
3.4.4 Создание прогностической логистической регрессионной модели для прогнозирования вероятности положительного хирургического края после РПЭ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2021 году заболеваемость раком предстательной железы у мужчин на втором месте после рака легких составило 1,3 миллиона новых случаев (13,5% от всех выявленных раков у мужчин). Смертность от РПЖ во всем мире в 2018 году составило 360 000 случаев [103]. Радикальным методом лечения локализованного и местно-распространённого РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ). В нынешнее время хирурги отдают предпочтение лапароскопическому (ЛПЭ) и робот-ассистированному лапароскопическому (РАРП) доступу при удалении предстательной железы [28]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из методов в обследовании пациентов с злокачественными заболеваниями простаты. Оно позволяет точно определить локализацию первичного очага, степень распространенности злокачественного образования, наличие экстракапсулярного распространения, вовлечение семенных пузырьков, а также поражение лимфатических узлов [82]. В настоящее время в рутинной практике доступны только 2D изображения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) без объемной реконструкции, что не позволяет объективно оценить объём и локализацию патологического очага, размеры и локализацию поражения семенных пузырьков. За последнее десятилетие хирургическое лечение рака предстательной железы эволюционировало путем внедрения лапароскопических и роботических технологий [57]. Несмотря на внедренные технологии, функциональные результаты радикальной простатэктомии сподвигают к поискам новых хирургических техник, а так-же к внедрению новых технологий таких как мультипараметрическое МРТ 3D реконструкции [20; 27; 44; 54; 89; 96]. 3D реконструкция мультипараметрического МРТ могло бы позволить

хирургу улучшить результаты радикальной простатэктомии: периоперационные, функциональные и онкологические [32; 46; 50; 93].

Степень разработанности темы исследования

В эру персонифицированной хирургии огромную роль в планировании радикальной простатэктомии играет мультипараметрическая МРТ. Данные МРТ двухмерные, поэтому корректная интерпретация результатов во многом зависит от опыта хирурга. До сих пор не разработан метод обработки данных МРТ, облегчающий визуализацию и интерпретацию данных путем трехмерного построения виртуальной модели. Выполняемое исследование признано определить эффективность и безопасность использования трехмерных виртуальных моделей простаты на основе данных МРТ на ряду с данными планового гистологического исследования при планировании оперативного пособия – малоинвазивная радикальная простатвезикулэктомия.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения больных раком предстательной железы, путем разработки метода 3D визуализации для предоперационного планирования хода радикальной простатэктомии.

Задачи исследования

1. Разработать метод виртуального трехмерного моделирования простаты на основе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.
2. Определить показания для построения трехмерной виртуальной модели простаты для планирования радикальной простатэктомии.
3. Оценить влияние трехмерной виртуальной модели простаты при планировании радикальной простатэктомии на периоперационные результаты и на частоту положительного хирургического края.

4. Создать прогностическую модель для оценки рисков положительного хирургического края после радикальной простатэктомии.

Научная новизна

1. Впервые разработан метод виртуального трехмерного моделирования простаты на основе данных мпМРТ.

2. Изучено, каким образом разработанный метод трехмерной визуализации влияет на периоперационные результаты РПЭ.

3. В представленной работе установлены факторы, влияющие на частоту положительного хирургического края (ПХК), разработана мультипараметрическая модель для определения вероятности возникновения ПХК.

4. Учитывая полученные результаты в проводимом исследовании определены показания к выполнению виртуального трехмерного моделирования простаты в качестве метода предоперационного планирования РПЭ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработан метод виртуального трехмерного моделирования простаты и окружающих структур на основе данных мультипараметрического МРТ.

2. Оценено влияние планирования РПЭ с помощью виртуального трехмерного моделирования простаты на периоперационные результаты.

3. Проведен сравнительный анализ предикторов ПХК с целью выявления значимых предикторов.

4. Создана прогностическая логистическая регрессионная модель для прогнозирования вероятности ПХК после РПЭ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с паспортом научной специальности 3.1.13. Урология и андрология в диссертации разработаны теоретические и методические положения по оценке эффективности и безопасности применения трехмерного виртуального

моделирования простаты и окружающих структур в клинической практике. Использование данных положений в клинической урологии может улучшить результаты хирургического лечения больных с раком простаты.

В соответствии с областью исследования специальности 3.1.13. Урология и андрология область настоящего диссертационного исследования включает экспериментальную разработку нового метода трехмерной визуализации данных мпМРТ и внедрение его в клиническую практику. Суть метода заключается в использовании трехмерной виртуальной модели простаты и окружающих структур при планировании радикальной простатэктомии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе работы данные об эффективности и безопасности применения виртуального трехмерного моделирования предстательной железы, позволяют снизить частоту положительного хирургического края после хирургического лечения пациентов с раком предстательной железы.

Внедрения результатов в практику

Разработанный метод используется в обследовании и лечении больных с раком предстательной железы, применяются хирургами при выполнении радикальной простатэктомии в Институте Урологии и Репродуктивного Здоровья Человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).

Методология и методы исследования

В период с сентябрь 2019 года по сентябрь 2021 года в Университетской Клинической Больницы №2 Института Урологии и Репродуктивного Здоровья Человека Сеченовского Университета проведено проспективное нерандомизированное исследование 184 пациентам, которым было выполнено малоинвазивное хирургическое пособие по поводу рака простаты – радикальная простатэктомия. Было изучено влияние разработанной методики виртуального

трехмерного построения простаты для планирования оперативного пособия на результаты хирургического лечения. Определены основные показатели, влияющие на частоту положительного хирургического края, разработана прогностическая логистическая регрессионная модель для прогнозирования вероятности ПХК после РПЭ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором в ходе работы, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточным числом пациентов, включенных в исследование (n=184), а также современными методами статистической обработки полученного материала. Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (103 источников). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Личный вклад автора

Автор лично сформулировал цель и задачи исследования. Он лично проводил отбор пациентов, принял непосредственное участие в разработке протокола выполнения трехмерной виртуальной модели, принял участие во всех операциях. Автор проводил пошаговый сравнительный анализ основных этапов операций. Им проведен сбор и анализ полученных результатов, их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 2 работы, включенные в международные базы данных, 1 статья в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского

Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 – иная публикация по теме диссертационного исследования; 7 материалов конференций.

Объем работы и структура работы

Диссертация включает в себя введение, четыре главы, в которых изложен обзор литературы с собственными данными, а также практические рекомендации, заключение, выводы и список литературы. Диссертация изложена на 119 страницах, содержит 18 таблиц, 60 рисунков. Список литературы содержит 103 источников, из них 17 отечественных и 86 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Оценка онкологических и функциональных результатов после радикальной простатэктомии

Рак предстательной железы является одним из наиболее часто встречаемых онкологических заболеваний у мужчин, оставаясь актуальной общемировой проблемой. Согласно статистике за 2021 год, в мире было зарегистрировано 1,3 миллиона новых случаев РПЖ, что составляет 7,1% от всех выявленных онкологических заболеваний. Таким образом, на 2021 год РПЖ занимал второе место по выявляемости среди всех новых случаев рака у мужчин после рака лёгких. Если говорить о смертности, то в 2021 году в мире зарегистрировано 360 000 случаев летального исхода от РПЖ, что соответствует пятому месту среди всех онкологических заболеваний у мужчин [51; 52]. «Золотым стандартом» хирургического лечения РПЖ является РПЭ, которая может выполняться различными хирургическими доступами и с использованием специфической техники, в том числе роботической. Цель операции заключается в радикальном удалении очага злокачественной опухоли вместе с компрометированными окружающими тканями, что осуществляется посредством удаления всей предстательной железы с неповреждённой капсулой, простатическим отделом уретры и семенными пузырьками, а при необходимости удаляются и регионарные лимфатические узлы. При более благоприятных клинических формах РПЖ возможно сохранение сфинктерного аппарата и сосудисто-нервных пучков, что позволяет полностью сохранить механизм удержания мочи и эректильную функцию [82]. По данным многоцентровых рандомизированных исследований при локализованном РПЖ с низким или промежуточным риском прогрессии онкоспецифическая выживаемость через 10 лет после РПЭ составляет от 84,9% до 99% [18; 77; 78]. Данные результаты достигнуты в первую очередь благодаря раннему выявлению онкологического процесса: на сегодняшний день у большинства пациентов с РПЖ это заболевание выявляется, будучи локализованным.

Целью оценки отдаленных результатов после радикальной простатэктомии стала не только выживаемость без биохимического рецидива, но и сохранение или своевременное восстановление континенции и эректильной функции. Для более точной пациент-ориентированной оценки отдалённых результатов РПЭ Salomon et al. в 2003 году начали оценивать их по балльной шкале, отдельно интерпретируя послеоперационный уровень простат-специфического антигена (ПСА), количество применяемых урологических прокладок и потенцию [39]. Позже подход, впервые применённый Salomon et al., эволюционировал в концепцию «trifecta», в которой под успехом радикальной простатэктомии подразумевают отсутствие биохимического рецидива, недержания мочи и эректильной дисфункции [38]. В 2011 году Patel et al. дополнили это определение отсутствием осложнений и положительного хирургического края, тем самым, сформулировав концепцию «pentafecta» [59; 66]. Таким образом, в настоящее время приняты следующие критерии оптимального результата после хирургического лечения рака простаты:

1. Удержание мочи – полное отсутствие необходимости в использовании прокладок.
2. Сохранение эректильной функции – возможность достичь и удерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта.
3. Отсутствие биохимического рецидива – достижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл при двух последовательных послеоперационных измерениях.
4. Отсутствие осложнений в течение 90 дней после операции (степень 0 по модифицированной градации Clavien-Dindo) [45].
5. Отрицательный статус хирургического края, подтверждённый при патогистологическом исследовании.

По данным Patel et al., результата «trifecta» удаётся достигнуть через 12 месяцев после операции у 83,1%, а «pentafecta» – у 70,8%, что говорит о том, что набор критериев «pentafecta» для оценки эффективности радикальной простатэктомии является более строгим. При этом наиболее труднодостижимыми результатами оказались отрицательный хирургический край и восстановление эректильной функции [66].

1.2 Роль магнитно-резонансной томографии в стадировании рака простаты

Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации клиническое стадирование РПЖ обычно проводится при помощи пальцевого ректального исследования (ПРИ) и определения уровня ПСА, которые позволяют косвенно оценить степень распространённости опухоли. Дополнительно могут быть применены мпМРТ, остеосцинтиграфия и компьютерная томография (КТ), в том числе в сочетании с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ-КТ). МРТ в режиме получения T2-взвешенного изображения остаётся наиболее полезным методом визуализации для определения местного распространения РПЖ. Трансректальное ультразвуковое исследование, напротив, в настоящее время не считается методом, позволяющим адекватно стадировать РПЖ. Важным моментом при стадировании является выявление экстрапростатического распространения, которое влияет не только на прогноз заболевания, но и на выбор тактики лечения (РПЭ или дистанционная лучевая терапия), а также тип хирургического пособия (выполнение нервосберегающей РПЭ или РПЭ без сохранения сосудисто-нервных пучков) [82].

De Rooij et al. в 2016 году опубликовали результаты мета-анализа, в котором оценивалась чувствительность и специфичность мпМРТ в отношении выявления стадии T3. Согласно опубликованным данным, чувствительность мпМРТ в выявлении стадии T3 составляет 0,61 (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,54–0,67), а специфичность – 0,88 (95% ДИ: 0,85–0,91). Столь низкая специфичность обусловлена, по мнению авторов, невозможностью определения микроскопического экстракапсулярного распространения при помощи мпМРТ [26; 48]. При радиальной протяжённости экстракапсулярного распространения менее 1 мм по данным патоморфологического исследования частота констатации прорастания опухоли при мпМРТ составляет лишь 14%. В случае протяжённости участка распространения более 3 мм его выявляемость при мпМРТ резко увеличивается до 100% [61].

Разбирая факторы, которые влияют на чувствительность и специфичность мпМРТ при определении стадии Т3, в первую очередь стоит отметить уровень индукции магнитного поля и функциональные режимы, которые используются для выполнения исследования [4; 12; 81]. Согласно вышеупомянутому мета-анализу De Rooij et al., использование магнитного поля с большей плотностью потока (3,0 Т вместо 1,0 или 1,5 Т) увеличивает чувствительность выявления экстракапсулярного распространения и стадирования Т3 [26]. Немаловажную роль в повышении чувствительности мпМРТ играют функциональные режимы получения изображений, такие как Т2-последовательность (Т2WI/Т2-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (DWI/ДВИ), динамическое контрастное усиление (DCE), спектроскопическая магнитно-резонансная томография (MRSI). Исследования по оценке чувствительности МРТ в определении экстракапсулярного распространения или вовлечения семенных пузырьков, в которых использовались два или более функциональных режима из вышеперечисленных, показали более высокую чувствительность в выявлении экстракапсулярного распространения [47; 100]. Использование эндоректальной катушки по сравнению с наружной катушкой не даёт особых преимуществ в плане выявления стадии Т3, как показывают данные новейшего мета-анализа [53].

Качество не только выявления, но и стадирования РПЖ по данным мпМРТ напрямую зависит от опыта врача-радиолога, интерпретирующего полученные изображения. По данным Futterer et al., чувствительность и специфичность в определении стадии Т3 по данным мпМРТ в режиме Т2-ВИ составляли 97% и 60% соответственно у опытных врачей, занимающихся лучевой диагностикой, по сравнению с 93% и 51% соответственно у менее опытных. Точность выявления экстракапсулярного распространения у опытных врачей рентген-диагностики составила 83% (при оценке мпМРТ в режиме Т2-ВИ) по сравнению с 79% у менее опытных [87].

К технически и прогностически значимым параметрам, которые можно оценивать при помощи мпМРТ, можно отнести протяжённость контакта опухоли с капсулой и объём опухоли. Данные показатели косвенно определяют вероятность

микроскопического экстрапростатического распространения, а также способны помочь хирургу планомерно подготовиться к предстоящему оперативному вмешательству.

1.2.1 Протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты

Экстрапростатическое распространение является важнейшим фактором, выявляемым при стадировании РПЖ и влияющим на дальнейшее определение тактики лечения. Данная диагностическая находка ассоциирована с более высокой частотой положительного хирургического края (ПХК) и ранним биохимическим рецидивом рака простаты [14]. Таким образом, частота рецидивов после РПЭ выше у пациентов с РПЖ и признаками его экстрапростатического распространения, что определяет неблагоприятный прогноз у данной категории больных [83]. В связи с этим возможность прогнозировать распространение аденокарциномы за пределы капсулы простаты является очень ценной функцией обсуждаемого диагностического метода. Для локального стадирования РПЖ именно мпМРТ является лучшим визуализирующим исследованием. В настоящий момент выявление экстрапростатического распространения РПЖ при мпМРТ зависит преимущественно от субъективной оценки снимков и интерпретации изображения радиологом и, реже, хирургом, планирующим операцию. Важным предиктором экстракапсулярного распространения является протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты [60]. Под протяжённостью контакта опухоли с капсулой понимают площадь поверхности узла аденокарциномы, которая входит в непосредственный контакт с простатической капсулой. Данный параметр имеет более высокую корреляцию с гистологически подтверждённым экстрапростатическим распространением, чем сам объём опухоли в предстательной железе [76]. Следует отметить, что в первых работах он оценивался по данным трансректального ультразвукового исследования, и несмотря на это обладал неплохой прогностической ценностью [75]. Конечно, мпМРТ обладает несравненно более высокой разрешающей способностью и диагностическим

потенциалом, поэтому в современных исследованиях для оценки протяжённости контакта опухоли с капсулой применяется именно этот метод. В 2015 году Vasco et al. провели исследование с участием 111 пациентов, которым в связи с повышенным уровнем ПСА была выполнена мпМРТ с последующей fusion-биопсией предстательной железы, а затем – робот-ассистированная РПЭ с патогистологическим исследованием удалённой ткани. По данным мпМРТ оценивалась сумма баллов по PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System – структурированная и унифицированная система диагностики рака предстательной железы), средний объём опухолевой ткани, протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты согласно данным мпМРТ и данным патоморфологического исследования – Рисунок 1.1 [72].

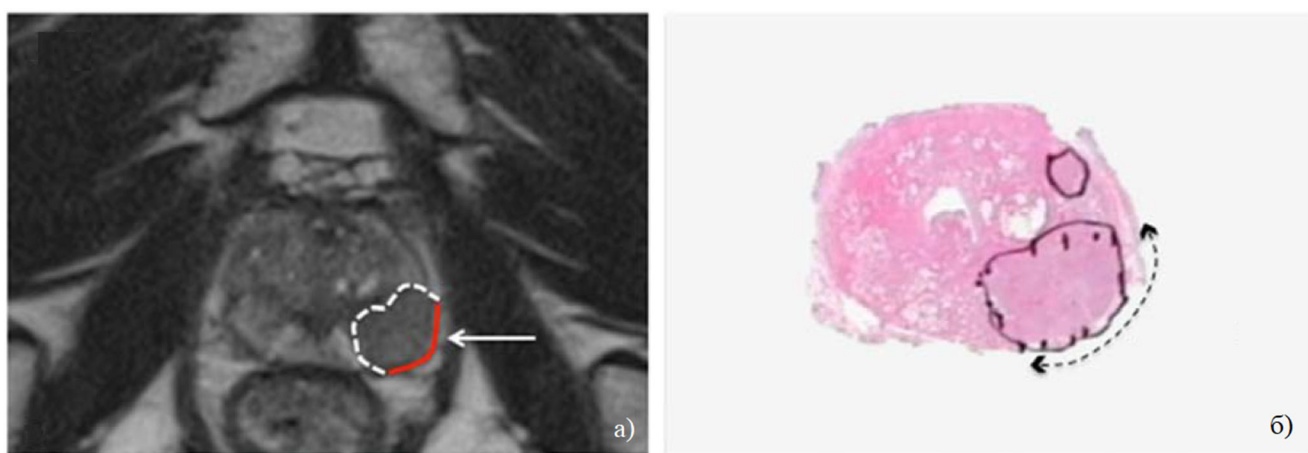


Рисунок 1.1 – Протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты а) согласно данным мпМРТ; б) согласно данным патоморфологического исследования [72]

Авторами отмечено что при контакте опухоли с капсулой простаты на протяжении более 2см значимо растёт чувствительность выявления экстрапростатического распространения РПЖ (Рисунок 1.2) по сравнению со стандартными параметрами мпМРТ (чувствительность с 67% до 82% и специфичность до 79%)[72].

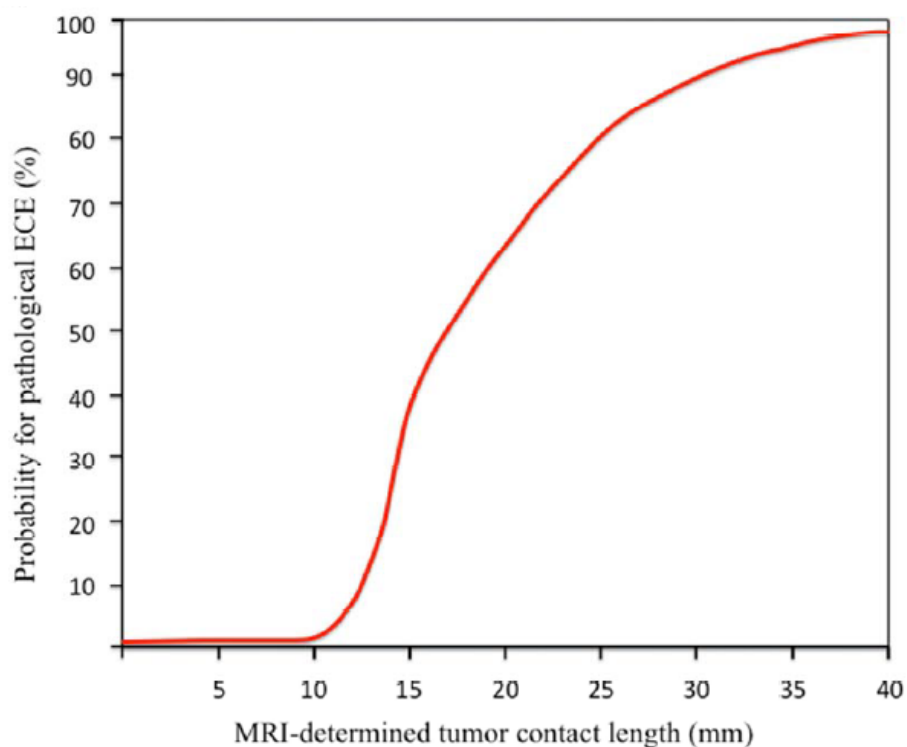


Рисунок 1.2 – Соотношение между протяжённостью контакта опухоли с капсулой простаты и вероятностью экстракапсулярного распространения по данным гистологического исследования [72]

Kongnyuy et al. продемонстрировали, что протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты является предиктором не только экстрапростатического распространения, но и поражения лимфатических узлов, подтверждённого при гистологическом исследовании, а также биохимического рецидива [97]. При этом в данной работе увеличение этого параметра на 1 мм соответствовало повышению риска экстрапростатического распространения аденокарциномы на 4%. Некоторые авторы считают, что протяжённость контакта опухоли с капсулой простаты не является независимым предиктивным фактором. Так, в работе Matsumoto et al. было показано, что его прогностическая значимость сильно зависит от топографического расположения очага рака простаты [71]. При одинаковой протяжённости контакта с капсулой органа опухолевые узлы, расположенные в его передней части, обладали более благоприятными патогистологическими признаками, чем узлы в задней части простаты [81].

Так или иначе, проведённые исследования подчёркивают практическую необходимость в объективизации результатов мпМРТ. Существующие

радиологические критерии экстрапростатического распространения зависят от субъективного восприятия оператором «внешних» проявлений макроскопической инвазии. Однако, к тому времени как станут заметны выпячивание капсулы, инвазия в перипростатическую жировую клетчатку, облитерация ректопростатического угла и асимметрия сосудисто-нервных пучков, онкологический процесс станет местно-распространенным [72].

1.2.2 Объём опухолевого узла

В номограммах для оценки риска рецидива используются различные наборы показателей, включающие лабораторные, клинические и патогистологические параметры: например, уровень ПСА, стадия рака, состояние хирургического края и т.д. Потенциально важным фактором является также объём опухоли, который можно оценить при помощи мПМРТ или, с большей достоверностью, при гистологическом исследовании. Его прогностическая ценность пока окончательно не установлена, но Knoedler et al. продемонстрировали связь между объёмом опухолевого узла и онкоспецифической смертностью при раке простаты [90]. На основании морфологического анализа материала, полученного у 18916 пациентов при РПЭ, была установлена значимая корреляция между объёмом опухоли и клинической стадией, инвазией в семенные пузырьки и положительным статусом регионарных лимфатических узлов. Наблюдение, медиана продолжительности которого составила 9,4 лет, показало, что больший объём опухоли ассоциирован с рисками биохимического рецидива, локального рецидива и летального исхода от РПЖ.

Для предоперационной оценки объёма опухолевой ткани традиционно применяется пальцевое ректальное исследование (ПРИ). Очевидно, что этот метод позволяет лишь косвенно оценить объём простаты и не даёт дифференцировать объём самой злокачественной опухоли. Тем не менее, в связи с простотой выполнения и отсутствием дополнительных материальных затрат, им не следует пренебрегать в рутинной клинической практике. Чувствительность выявления

экстрапростатического распространения при ПРИ составляет всего лишь 18,4%, но специфичность достигает 88,2% [49]. Более информативным методом для оценки объема опухоли служит мпМРТ. В 2012 году Turkbey et al. оценили корреляцию между величиной объема опухоли по данным мпМРТ и реальным объемом опухоли при патоморфологическом анализе с поправкой на уменьшение общего объема ткани на разных этапах подготовки гистологического препарата (Рисунок 1.3), изучив данные 143 пациентов.

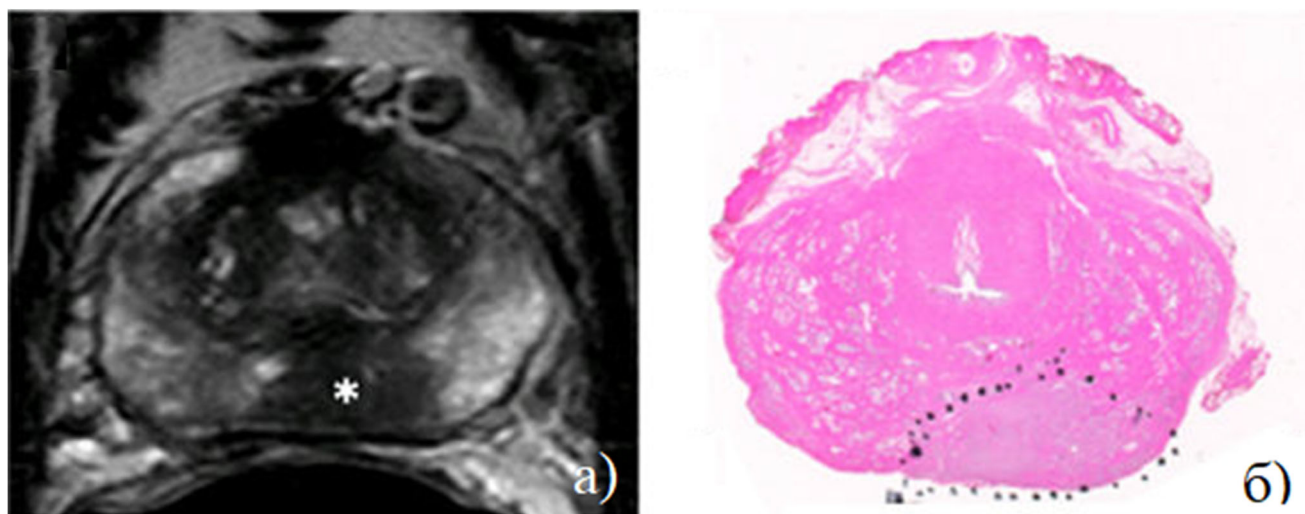


Рисунок 1.3 – Сравнение объема опухоли а) измеренного при мпМРТ; б) реального объема опухоли при гистологическом анализе [49]

При анализе линейной регрессии выявлена статистически значимая корреляция ($r^2 = 0,401$) между объемом опухоли при мпМРТ и объемом при гистологическом анализе ($p < 0,00001$) [41]. Таким образом, магнитно-резонансная томография позволяет точно измерить объем основного опухолевого узла при его размерах более $0,5 \text{ см}^3$. Это может оказаться полезным не только при планировании оперативного лечения, но и при определении границ опухоли во время фокальной терапии и подбора кандидатов для активного наблюдения при раке простаты. В исследовании Lim et al. средний объем опухоли, измеренный с помощью МРТ-вольюметрии, составил $6,3 \pm 7,4 \text{ см}^3$ при экстрапростатическом распространении по сравнению с $2,1 \pm 1,8 \text{ см}^3$ при локализованном раке. Именно этот показатель оказался наиболее прогностически ценным, имея чувствительность 78,4% и специфичность 73,5% с площадью под кривой (AUC) при анализе рабочей

характеристики приёмника (ROC-анализ), равной 0,77 [49]. По объёму опухоли на мпМРТ можно косвенно судить о вероятности экстрапростатического распространения. При объёме опухоли более 2,1 см³ вероятность экстрапростатического распространения существенно возрастает (чувствительность – 78,4%, специфичность – 73,5%) [49].

1.2.3 Картирование простаты при мпМРТ

В 2012 году на съезде European Society of Urogenital Radiology (Европейской Ассоциации Урогенитальной Радиологии) была принята унифицированная система для стандартизованного описания мпМРТ предстательной железы [68]. Данная система носит название PI-RADS (Prostate Imaging – Reporting and Data System), она претерпела множество изменений с момента её принятия, и её актуальной версией в настоящий момент является v2.1. Система PI-RADS для описания мпМРТ была разработана с целью улучшения выявления, локализации, описания, стратификации риска пациентов с подозрением на рак простаты. Данная система позволила в дальнейшем определить чёткие критерии протокола проведения мпМРТ, стандартизировать описание исследования, упростить использование мпМРТ для прицельной биопсии простаты [11; 69]. Шкала PI-RADS варьирует от 1 до 5, где 1 баллу соответствует малая вероятность наличия клинически значимого рака простаты, а 5 баллам – очень высокая вероятность наличия клинически значимого рака простаты. Под клинически значимым раком простаты здесь понимают случаи заболевания, соответствующие каким-либо из следующих критериев: градация ISUP 2 и выше, объём поражённого участка более 0,5 см³ и экстрапростатическое распространение опухолевого узла. Согласно мета-анализу Barkovich и соавт. 2019 года, в который вошли данные 10307 пациентов из 13 исследований, частота клинически значимого РПЖ (ISUP 2 и выше) при 1-2 баллах по PI-RADS составляет 6%, при 3 баллах – 12%, при 4 баллах – 48%, а при 5 баллах – 72% [37].

Основные характеристики, описываемые в протоколе по системе PI-RADS, включают объём простаты, описание каждого подозрительного участка (в том числе максимальный размер очага на аксиальном срезе с указанием зоны локализации, гомогенность / гетерогенность его структуры), наличие экстрапростатического распространения или инвазивный характер. Локализация участка описывается согласно секторам анатомо-гистологического строения предстательной железы, описанным McNeal в 1981 году (Рисунок 1.4) [62].

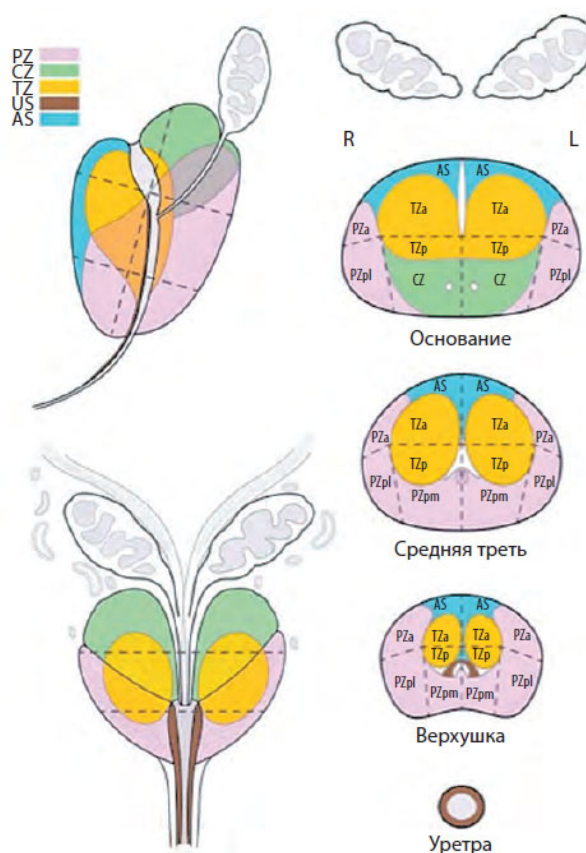


Рисунок 1.4 – Зональное строение предстательной железы, зоны наружного сфинктера уретры и семенных пузырьков [62]

Написание протокола мпМРТ, а также описание и контурирование подозрительных очагов проводится специалистом рентгенологической диагностики в ручном режиме. Первые попытки выполнить автоматическую сегментацию простаты на МРТ предприняты в 2007 году Pasquier с соавторами. Авторы задались целью ускорить контурирование органов малого таза для планирования дистанционной лучевой терапии. По результатам данного

исследования ручной режим контурирования не показал преимуществ перед автоматизированным [35]. Авторами предпринята попытка получить 3D-изображение мочевого пузыря, простаты и прямой кишки (Рисунок 1.5).

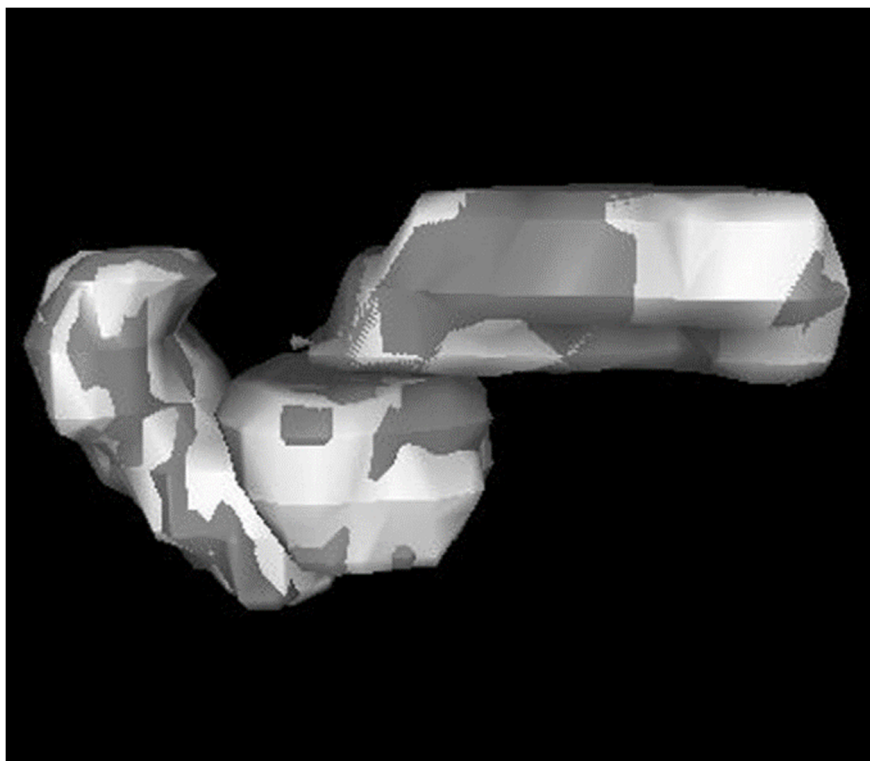


Рисунок 1.5 – 3D-модель прямой кишки, простаты, мочевого пузыря (слева направо) [35]

В 2011 году Rodriguez и соавт. предложили программу для предоперационной оценки расположения и распространения РПЖ. Предполагалось, что на основе данных биопсии предстательной железы и математических предиктивных моделей будет формироваться 3D-модель простаты для лучшей визуализации, локализации и оценки распространения РПЖ. Программа iProstate использовала для статистического анализа данные 277 пациентов, которым провели РПЭ. Входные данные включали количество поражённых столбиков, их длину, процент поражения, градацию по Глиссону, уровень общего ПСА и объём простаты. Программа позволила оценить не только 2D-изображения предстательной железы, но и сгенерировать 3D-изображение простаты (схематическое изображение) с наложением на него подозрительных участков. Математический анализ данных

биопсии позволил оценить вероятность выявления рака простаты в подозрительных участках (Рисунок 1.6) [58].

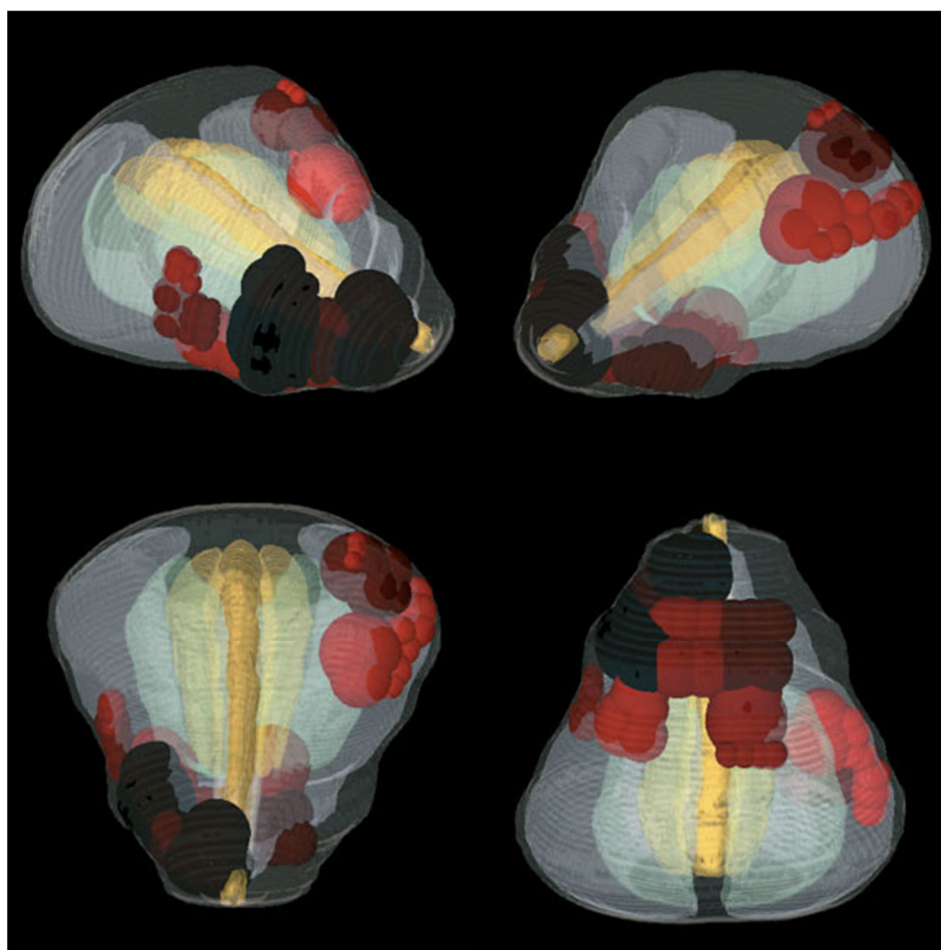


Рисунок 1.6 – iProstate, схематическое 3D-изображение предстательной железы с наложением подозрительных на рак простаты участков; вероятность наличия рака простаты: красный цвет - 50%, бордовый цвет - 75%, чёрный цвет - 100% [58]

За последнее десятилетие в анализе медицинских изображений стали активно и с большим успехом использоваться нейронные сети. В литературе описано множество методик и алгоритмов, на базе которых нейросети анализируют данные мпМРТ. Алгоритмы работы нейросетей основаны на анализе примитивных границ, активном анализе формы, моделях активного контурирования, наборах уровней и алгоритмах на основе атласов. Каждый алгоритм имеет свои достоинства и недостатки. К недостаткам данных типов нейросетей относятся необходимость подбора алгоритма вычисления и функций анализа и предварительная обработка изображений перед анализом. Вторым недостатком — это отсутствие чёткого

ограничения уровня интенсивности структур на медицинских изображениях [34]. Свёрточные нейронные сети лишены данных недостатков и поэтому стали активно внедряться в сферу анализа медицинских изображений для сегментации представляющих интерес анатомических структур [23]. Уже разработано и внедрено в практику множество свёрточных нейронных сетей, таких как UNet, VNet, HighRes3dNet, HolisticNet, DenseVNet и Adapted UNet. В 2019 году Ghavami и соавт. провели сравнительный анализ шести нейросетей на данных мпМРТ 232 пациентов. Авторы пришли к выводу, что нейросети различной конфигурации с различными характеристиками могут потенциально обеспечить достаточно адекватную точность сегментации простаты [36].

1.2.4 Сопоставление мпМРТ с гистологическим материалом

Понимание анатомических взаимоотношений между предстательной железой и окружающими структурами играет ключевую роль в обучении и повышении квалификации хирурга. Новые микроскопы, инструменты для диссекции, микротомы, техника для оцифровки изображения и программы для работы с трёхмерными изображениями позволили углубиться в детали анатомического строения простаты [40]. Новые методики виртуального обучения лапароскопической хирургии, создание роботической системы и роботических программ обучения, а так-же симуляторы виртуальной реальности (VR-симуляторы) в хирургии способствуют быстрому обучению хирургов и постоянному повышению их квалификации [9]. В 2007 году Ozdemir и соавт. провели диссекцию и анализ предстательной железы на кадаверном материале. После фиксации в растворе формалина предстательная железа разрезана на микротоме с шагом 100 микрометров. Препараты были оцифрованы и обработаны на программном обеспечении, позволяющем выполнить 3D-реконструкцию всего органа. Полученные изображения позволили выявить поперечнополосатые мышечные волокна не только в наружном сфинктере уретры, но и в передней фибромускулярной строме предстательной железы. Также компьютерное моделирование позволило выявить нейроваскулярные структуры вблизи шейки

мочевого пузыря и семенных пузырьков, что могло бы изменить технику нервосбережения при РПЭ [22].

В настоящее время мпМРТ малого таза с контрастированием играет ключевую роль в оценке степени распространения рака простаты. Для оценки корреляции между данными мпМРТ и реальным гистологическим строением предстательной железы Priester и соавт. в 2014 году предложили использование 3D-печатных форм для нарезки макропрепаратов. На основании дооперационного мпМРТ на 3Т аппарате с эндоректальной катушкой построена 3D-модель предстательной железы и далее напечатана форма для нарезки макропрепарата после РПЭ (Рисунок 1.7).

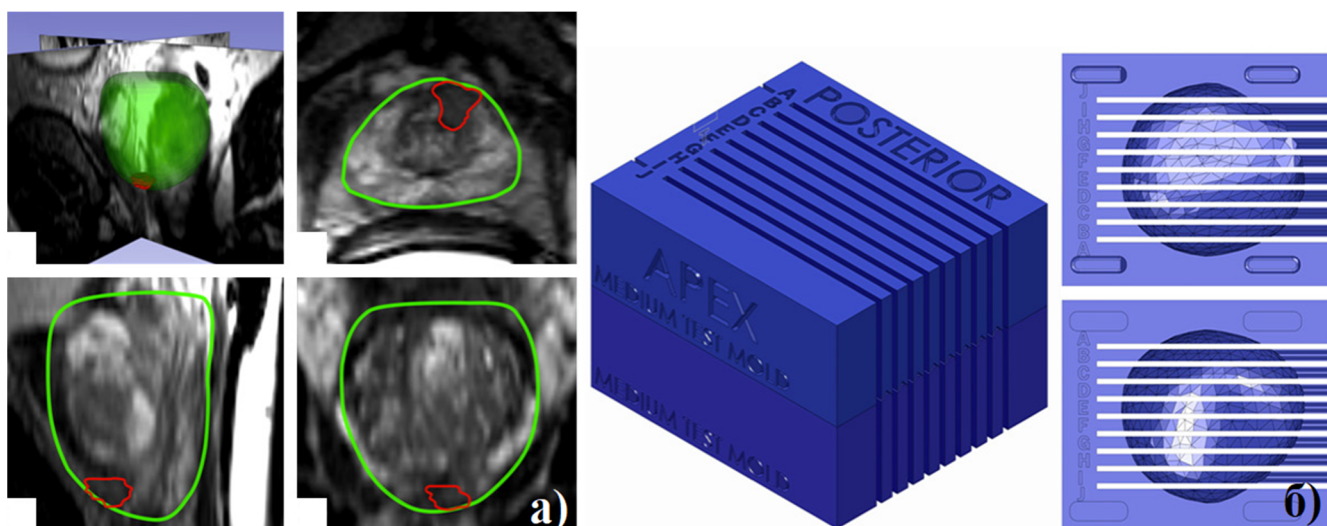


Рисунок 1.7 – Индивидуальная форма для нарезки макропрепарата после РПЭ а) проектирование формы на основе данных мпМРТ пациента; б) напечатанная форма для нарезки макропрепарата

Проведенный микроскопический анализ полученного материала и сопоставление с данными мпМРТ показали, что в 41% случаев участок аденокарциномы совпал с подозрительным участком при МРТ [24]. В 2017 году Novens и соавт. провели анализ данных 21 пациента после РПЭ. После обработки, описания и оцифровки двухмерных гистологических препаратов путём графического анализа были получены 3D-модели простаты. Метод позволил оценить объём простаты, объём опухолевой ткани, положение и размеры положительного хирургического края, локализацию экстрапростатического распространения аденокарциномы. Результаты показали сильную корреляцию

между объёмом простаты на основании 3D и на основании клинических данных, а также между объёмом опухолевой ткани на 3D-модели и по клиническим данным [19]. Важную роль в объективном сравнении дооперационных данных мпМРТ с морфологическим материалом сыграла возможность проводить гистологический анализ цельного среза предстательной железы, а не её частей [21; 63; 92; 101].

Чтобы констатировать надёжность методов МРТ при обнаружении рака предстательной железы, необходимо установить хорошую степень корреляции между данными МРТ и патогистологическими данными. Послойное сравнение между массивом данных МРТ и препаратом удалённой предстательной железы позволяет выявить, насколько точно данные визуализации совпадают с реальным состоянием ткани этого органа при наличии аденокарциномы [63; 95]. Для более детального сравнения предоперационного МРТ с гистологическим материалом в 2019 году Wu et al. провели сравнительный анализ мпМРТ малого таза, выполненной до операции, мпМРТ удалённой предстательной железы и гистологического заключения. На основании дооперационной мпМРТ выполнено построение трёхмерной модели предстательной железы, на 3D-принтере распечатана форма для нарезки макропрепарата после РПЭ. Удалённая предстательная железа была исследована повторно с помощью МРТ, после чего выполнено сравнение полученных данных. Использование формы для нарезки макропрепарата предстательной железы позволило получить максимальное сопоставление мпМРТ с гистологической картиной (Рисунок 1.8). Статистический анализ контура предстательной железы всех трёх исследований показал низкий коэффициент Сёренсена – $0,865 \pm 0,035$ [25].

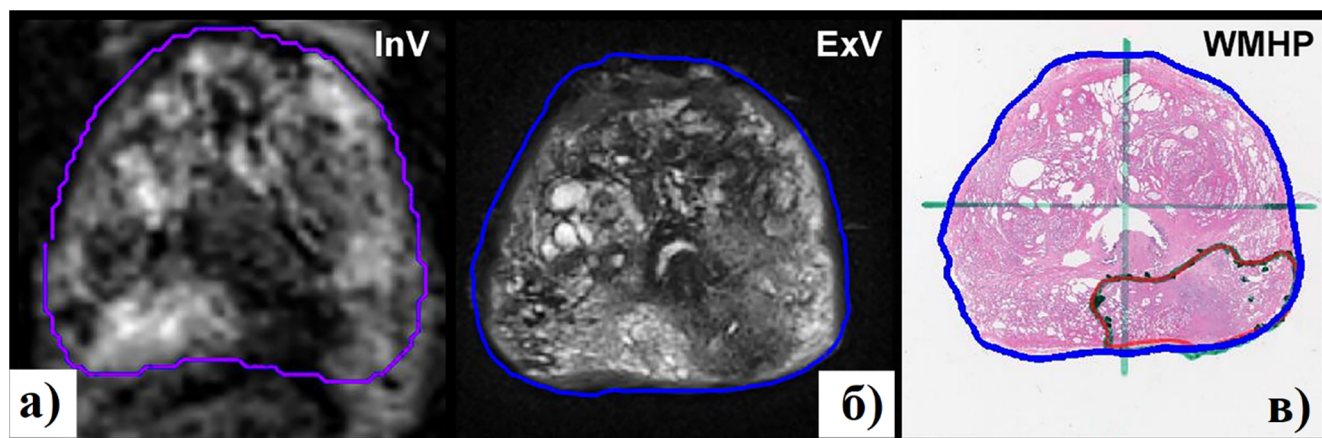


Рисунок 1.8 – Сопоставление а) дооперационной мпМРТ; б) МРТ удалённой простаты; в) истинной гистологической картины [25]

На данный момент в литературе описаны исследования, оценивающие дооперационную мпМРТ с послеоперационной МРТ макропрепарата и гистологическим заключением удалённого материала после РПЭ [64; 80]. Следовательно, сравнение полученного послеоперационного гистологического материала с предоперационной мпМРТ позволяет повысить точность предоперационного обследования.

1.3 Трёхмерное моделирование как самостоятельный метод визуализации в урологии

В современную эру “прецизионной хирургии” широкое внедрение робот-ассистированных и лапароскопических хирургических техник позволило использовать малоинвазивный доступ для лечения почти всех онкологических заболеваний мочеполовой системы [70]. Несмотря на это, у хирургов сохранилась неудовлетворённая потребность в оптимальном планировании операции и интраоперационной навигации [42; 67]. В данной ситуации для получения более точных данных об анатомии стала популярной трёхмерная виртуальная реконструкция серий двухмерных изображений. В урологической практике 3D-технологии были внедрены с целью хирургического планирования и облегчения интраоперационной навигации при операциях по поводу опухоли почки еще в 2000-х годах. Трёхмерная КТ-ангиография позволила оценить более детально

строение сосудистой сети почки [84]. Альтернативным методом 3D-визуализации сосудистой анатомии почки стала МРТ с трёхмерной реконструкцией [73]. В 2005 году Knudsen et al. описали планирование резекции почки с опухолью в условиях виртуальной реальности с применением 3D-модели почки с несколькими опухолями [43]. Использование 3D-моделирования при планировании резекции почек у ряда авторов продемонстрировало абсолютную специфичность модели и позволило сократить продолжительность оперативного пособия и объём кровопотери [86; 102]. В 2010 году в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было внедрено компьютерное моделирование почек с опухолями на основе данных МСКТ с внутривенным контрастированием [6–8].

Таким образом, трёхмерное моделирование в оперативной урологии стало в первую очередь применяться при планировании операций на почке. Это связано с относительной лёгкостью визуализации почечных сосудов и собирательной системы, а также с острой потребностью во внедрении инновационных методов прогнозирования интраоперационных осложнений нефрон-сберегающей хирургии, так как непреднамеренное повреждение сосудистых элементов может оказаться фатальным. Следующей точкой приложения для 3D-моделирования в онкоурологии должны стать радикальные операции при раке простаты. Риск повреждения магистральных сосудов во время выполнения основного этапа радикальной простатэктомии практически отсутствует, а органосохраняющие операции остаются редкостью, поэтому 3D-моделирование при раке простаты преследует иные цели. При ранних стадиях рака простаты хирурга интересует возможность сохранения сосудисто-нервных пучков, а на более поздних – вероятность прорастания опухоли в соседние органы и, соответственно, риск ассоциированных с этим осложнений. В связи с этим, оптимальным вариантом визуализации для последующего 3D-моделирования становится мпМРТ.

1.4 Трёхмерное моделирование простаты при планировании радикальной простатэктомии

Целью трёхмерного моделирования простатовезикулярного комплекса перед выполнением радикальной простатэктомии является идентификация экстрапростатического распространения, что необходимо для минимизации риска положительного хирургического края [33]. Основным прогностически значимым параметром здесь служит площадь контакта опухоли с капсулой предстательной железы, либо очевидное распространение за её пределы. Установлено, что чем больше площадь контакта опухоли с капсулой, тем выше вероятность положительного хирургического края [98; 99].

Информация о точной локализации опухолевого узла и участка распространения рака простаты за пределы капсулы, а также данные о трёхмерной локализации положительных биоптатов могут улучшить онкологические результаты РПЭ [94]. Первый клинический опыт применения 3D-виртуальной модели простатовезикулярного комплекса приходится на 2014 год, когда Ukimura et al. создали трёхмерную модель предстательной железы на основе данных мпМРТ и ультразвукового исследования (УЗИ). Их модель была призвана объединить и отразить пять ключевых анатомических аспектов: поверхность предстательной железы в трёхмерном виде, предварительно заподозренный при мпМРТ или УЗИ и подтверждённый при биопсии очаг аденокарциномы, состояние сосудисто-нервных пучков, состояние уретры, траектории забора биопсийного материала. В данной работе было продемонстрировано преимущество 3D-модели, основанной на МРТ, перед 3D-моделью, построенной на основании данных УЗИ. Объём подозрительного очага, измеренный с помощью УЗИ, был на 48% меньше по сравнению с реальным объёмом опухоли при гистологическом исследовании. Использование данных МРТ для трёхмерной визуализации повысило точность измерения объёма опухолевой ткани до 82% [94].

1.5 Использование 3D-печати моделей простаты при планировании оперативного вмешательства

Виртуальные трёхмерные модели, созданные на основе массива данных, полученных при визуализации внутренних органов с помощью МРТ или МСКТ, могут быть напечатаны на 3D-принтере для более удобного изучения и интерпретации хирургом, а также для демонстрации пациенту особенностей планируемого оперативного вмешательства [1; 31; 85]. Исследование Shin et al. было посвящено сравнению результатов нервосберегающей РПЭ в стандартных условиях и при предварительном анализе 3D-модели простаты с опухолевым очагом. Модель простаты была напечатана с помощью 3D-принтера в масштабе 1:1 (Рисунок 1.9). Патологический очаг с высоким значением по шкале PI-RADS был выявлен при мпМРТ и подтверждён при fusion-биопсии. При выполнении РПЭ в группе 3D-моделирования хирург проводил более широкую диссекцию перипростатических фасций в зоне предполагаемого очага аденокарциномы, и это позволило снизить частоту положительного хирургического края по сравнению с контрольной группой [85].

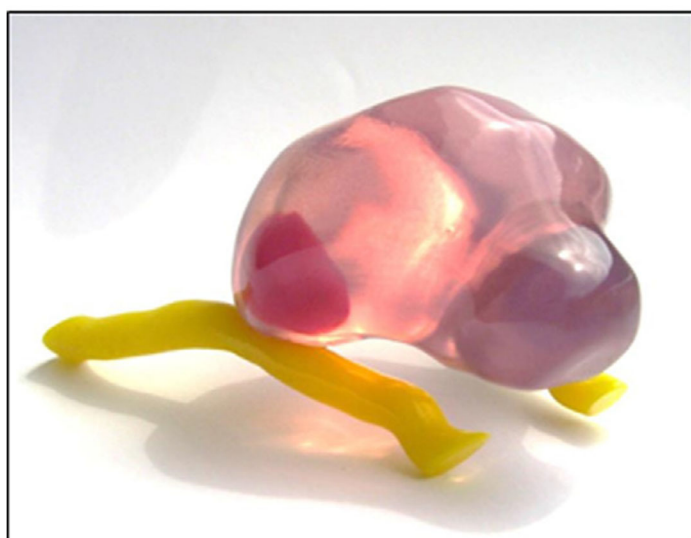


Рисунок 1.9 – Трёхмерная модель простаты, применяемая для планирования РПЭ [85]

Chandak et al. использовали созданные с помощью 3D-принтера модели простаты для планирования простатэктомии у 10 пациентов [93]. Авторы

применили комплекс программного обеспечения Mimics Medical v.18.0 (Materialise) для подготовки и печати модели. Согласно полученным данным, это позволило обоснованно в индивидуальном порядке определять показания к широкой диссекции или нервосбережению при РПЭ. Лишь в одном случае хирургический край оказался положительным. Однако, отсутствие контрольной группы и небольшой объём выборки не позволяют делать значимых выводов из этой работы, которую можно охарактеризовать как «feasibility study», демонстрирующую возможность реализации изучаемого подхода в рамках клинических исследований.

В 2018 году Porpiglia et al. опубликовали результаты исследования, в ходе которого провели трёхмерное моделирование простаты по данным мпМРТ с помощью программного обеспечения M3DICS. В модели воспроизведена форма предстательной железы, подозрительный очаг и структура сосудисто-нервных пучков, что по данным авторов оказалось особенно ценным при апикальной диссекции и при планировании нервосберегающей РПЭ [1; 32; 44]. Данная группа авторов в 2019 году предложила эластичную виртуальную 3D-модель предстательной железы, которая способна изменять свою форму в зависимости от виртуальной тракции, что сопоставлялось с изменением формы предстательной железы во время реального механического воздействия. В 95,4% случаев отмечено совпадение локализации подозрительного участка на 3D-модели и на гистологическом препарате [1; 29; 50; 91]. В вышеуказанных исследованиях трёхмерное моделирование предстательной железы показало свое преимущество в оценке перипростатической анатомии и снижении частоты положительного хирургического края. Однако, небольшое количество больных в каждом исследовании и отсутствие контрольной группы ограничивают интерпретацию этих результатов.

В завершении обзора литературы хотелось бы отметить – что большое количество представленных исследований и их разнообразие свидетельствует о том что по сей день хирурги находятся в поисках более совершенных методов диагностики пациентов с РПЖ, критериев для стадирования и возможности визуализации, поскольку они не довольны результатами хирургического лечения РПЖ. Это призвало нас к проведению работы и делает ее клинически интересной.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Характеристика пациентов

Проведенное исследование основано на проспективной работе, в основе работы лежит анализ данных 184 пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ (сT1c – сT3b) проходивших обследование и лечение в Университетской Клинической Больницы №2 Института Урологии и Репродуктивного Здоровья Человека Сеченовского Университета с сентября 2019 года по сентябрь 2021 года. Всем пациентам была выполнена стандартная лапароскопическая (ЛПЭ) или робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия (РАРП) в связи с РПЖ одним хирургом. Набор пациентов производился в соответствии со следующими критериями включения:

- клинически локализованный или местно-распространенный рак простаты (сT1 - T3b);
- мультипараметрическая магнитно-резонансная томография простаты, выполненная до или после проведения биопсии простаты;
- запланированная лапароскопическая или робот-ассистированная радикальная простатэктомия.

При соответствии какому-либо из нижеперечисленных критериев пациент исключался из исследования:

- лучевая терапия, абляция простаты (в том числе фокальная) в анамнезе;
- противопоказания к выполнению мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, а также к введению парамагнетика в качестве контрастного усиления;
- отсутствие или невозможность предоставления данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, необходимых для построения трёхмерной модели предстательной железы и окружающих структур;

В базе данных были зафиксированы следующие исходные характеристики пациентов:

- возраст;
- индекс массы тела (ИМТ);
- индекс коморбидности Чарльсона;
- тип доступа для выполнения радикальной простатэктомии (РАРП или ЛПЭ);
- степень дифференцировки аденокарциномы в биоптатах по классификации Международной ассоциации уропатологов (ISUP-2014);
- уровень общего ПСА перед биопсией;
- определённая клиническая степень местного распространения рака простаты (сT);
- определённая клинически степень поражения регионарных лимфатических узлов (сN);
- степень онкологического риска по Д'Амико;
- объём простаты при трансабдоминальном или трансректальном УЗИ;

Также были зафиксированы следующие особенности оперативного вмешательства:

- применение 3D-моделирования для планирования оперативного пособия;
- использование нервосберегающих техник;
- выполнение лимфаденэктомии;
- объём кровопотери;
- длительность операции.

Основным критерием результативности операции служил статус хирургического края по данным гистологического исследования удалённого препарата, так как реальная оценка онкологических исходов при РПЖ требует наблюдения не менее 10 лет.

Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты, у которых на основе данных мпМРТ была построена 3D-модель простаты и окружающих структур для предварительного планирования оперативного вмешательства (n = 92). В контрольную группу вошли пациенты, которым выполнялась радикальная простатэктомия без предварительного 3D-моделирования предстательной железы (n = 92) [17]. Проведена оценка

сопоставимости по стадии, прогностическим группам ISUP и категориям онкологического риска Д'Амико (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Сопоставимость исследуемых групп пациентов по онкологическим характеристикам

		основная группа (n = 92)	контрольная группа (n = 92)	p
cT	T1c	71,7% (66)	75% (69)	0,078
	T2a	2,2% (2)	3,3% (3)	
	T2b	1,1% (1)	1,1% (1)	
	T2c	4,3% (4)	3,3% (3)	
	T3a	14,1% (13)	3,3% (3)	
	T3b	6,5% (6)	14,1% (13)	
cN	N0	94,6% (87)	90,2% (83)	0,405
	N1	5,4% (5)	9,8% (9)	
ISUP	1	44,6% (41)	42,4% (39)	0,293
	2	23,9% (22)	35,9% (33)	
	3	13% (12)	6,5% (6)	
	4	9,8% (9)	9,8% (9)	
	5	8,7% (8)	5,4% (5)	
Онкологический риск	Низкий	31,5% (29)	28,3% (26)	0,66
	Умеренный	34,8% (32)	41,3% (38)	
	Высокий	33,7% (31)	30,4% (28)	

Основная и контрольная группы были сопоставимы по исходным характеристикам, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий по ключевым параметрам (Таблица 2.2). Учитывая наличие двух типов хирургического лечения РПЖ, проведена оценка сопоставимости по стадии, прогностическим группам ISUP и категориям онкологического риска Д'Амико, уровню ПСА, объему предстательной железы между группой пациентов которым

выполнена ЛПЭ и группой пациентов которым выполнена РАРП. Данные группы были сопоставимы по исходным характеристикам, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий по ключевым параметрам. Для показателей с нормальным распределением представлены средние и среднеквадратическое отклонение, для показателей с ненормальным распределением представлены медианы и межквартильные интервалы.

Таблица 2.2 – Сопоставимость исследуемых групп пациентов по исходным параметрам

	основная группа (n = 92)	контрольная группа (n = 92)	p
Возраст	62,66 ($\pm 7,3$)	62,25 ($\pm 6,9$)	0,491
ИМТ	27,81 ($\pm 3,9$)	28,98 ($\pm 4,3$)	0,107
Объем простаты	46,65 ($\pm 24,9$)	44,99 ($\pm 24,7$)	0,541
Уровень ПСА	11,65 ($\pm 11,9$)	11,33 ($\pm 10,7$)	0,635

Группы были сопоставимы ($p=0,064$) не только по каждой стадии cT но и в подгруппе локализованный/местно-распространенный РПЖ (Рисунок 2.1).

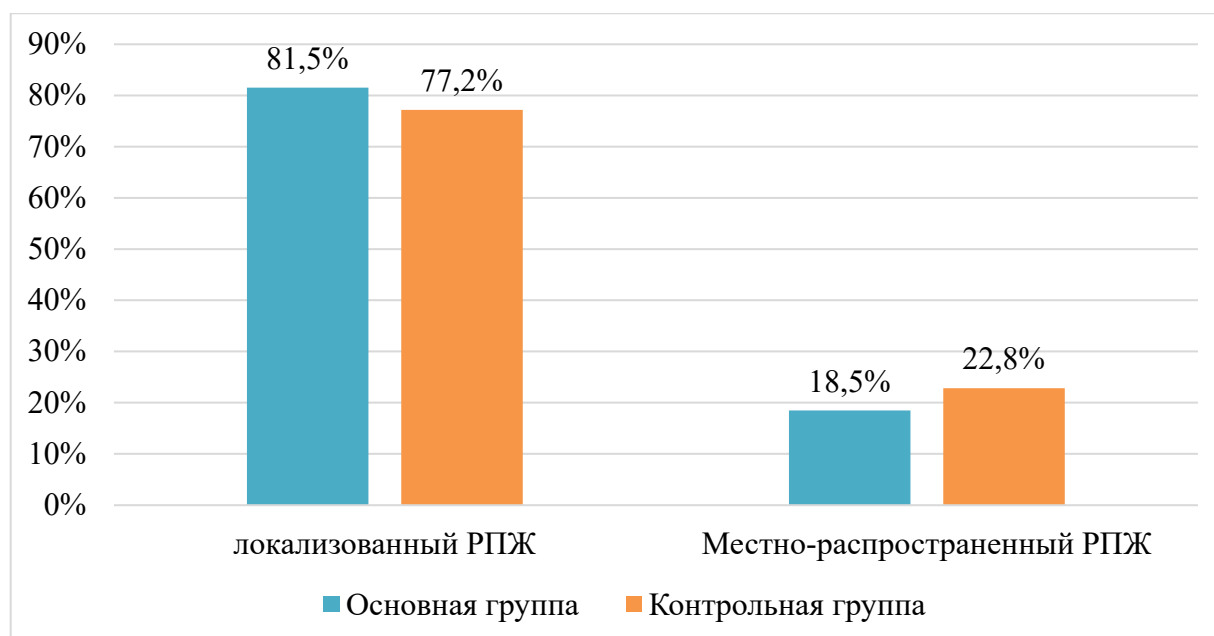


Рисунок 2.1 - Разделение пациентов по степени распространения РПЖ

Распределение пациентов по группам согласно критериям D'Amico представлены на Рисунке 2.2. Различия не были статистически значимыми ($p = 0,660$).

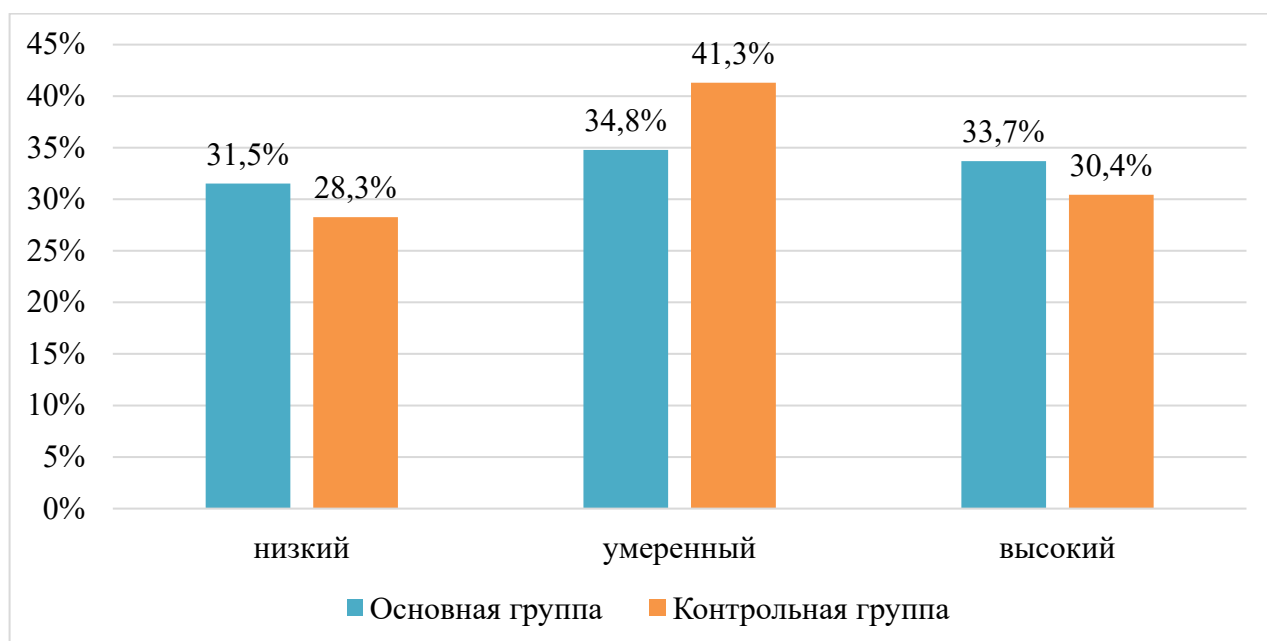


Рисунок 2.2 - Распределение пациентов согласно критериям D'Amico

На Рисунке 2.3 отображено разделение больных на 3 группы в зависимости от типа биопсии предстательной железы, группы сопоставимы ($p = 0,157$).

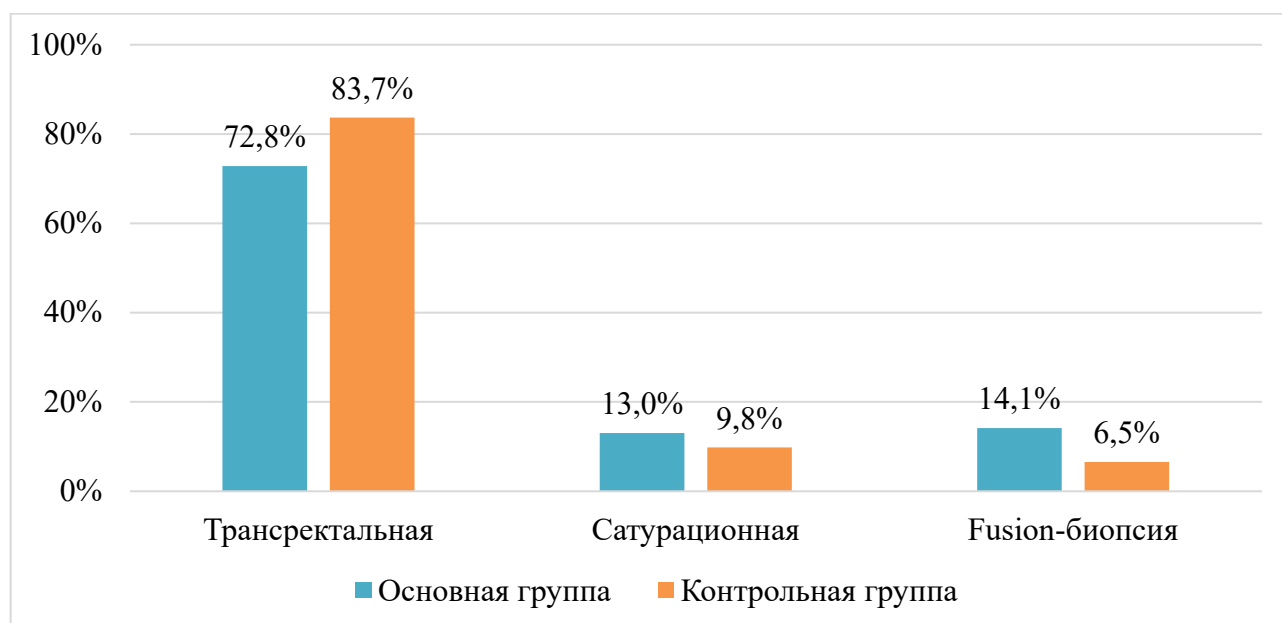


Рисунок 2.3 - Распределение пациентов согласно типу биопсии предстательной железы

Некоторым пациентам с высоким онкологическим риском проводилась неoadьювантная гормональная терапия. В основной группе она проводилась в 16 наблюдений (17,6%), в контрольной группе она проводилась в 9 наблюдений (9,9%), различия не были статистически значимыми ($p = 0,131$). Из 184 пациентов, у 6 в анамнезе была лазерная энуклеация гиперплазии простаты, данные пациенты были намеренно включены в основную группу (группа пациентов с 3D-моделированием) с целью оценки анатомических особенностей строения предстательной железы.

На Рисунке 2.4 отображено распределение пациентов согласно Индексу Чарлсона, группы сопоставимы ($p = 0,707$).

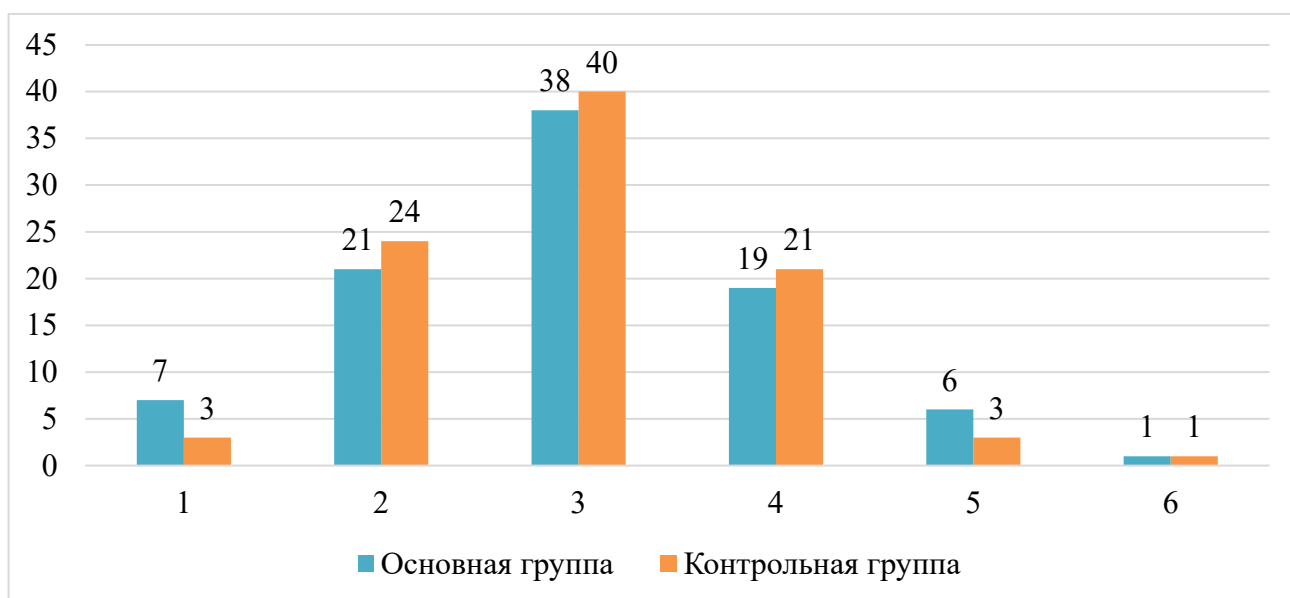


Рисунок 2.4 - Распределение пациентов согласно Индексу Чарлсона

В основной группе было выполнено 33 ЛПЭ и 59 РАРП. В контрольной группе было выполнено 35 ЛПЭ и 57 РАРП. Различия по виду операций не были статистически значимыми ($p=0,760$). Данные представлены в процентном эквиваленте на Рисунке 2.5.

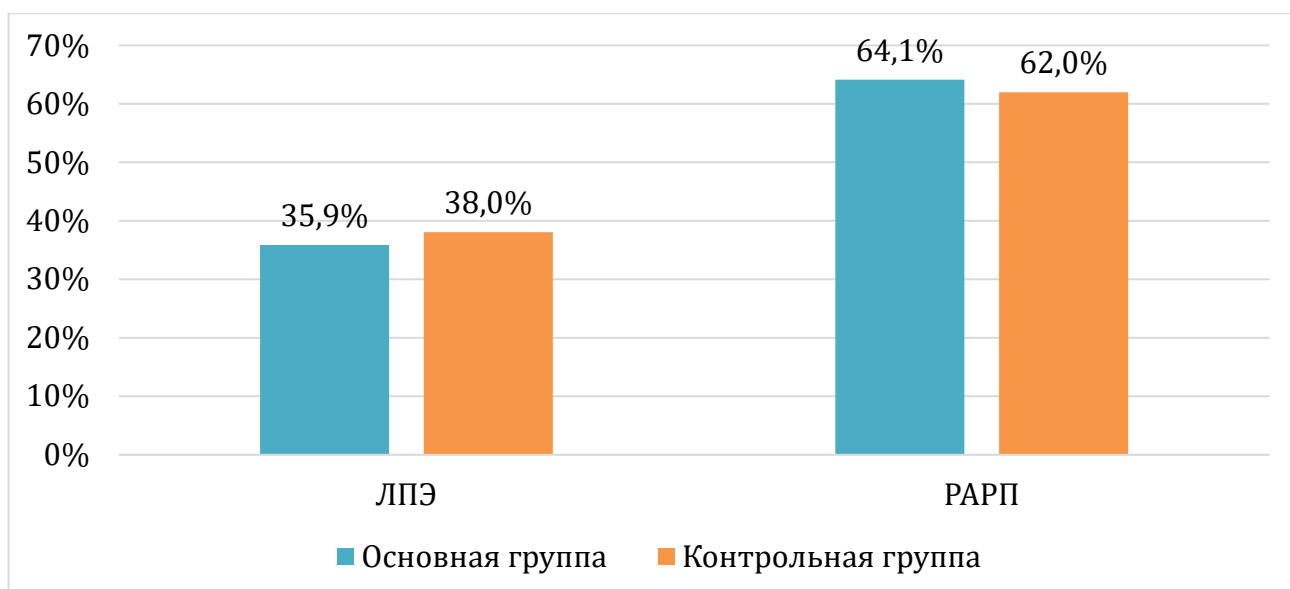


Рисунок 2.5 – Распределение пациентов согласно типу операции

На Рисунке 2.6 представлено распределение подгрупп пациентов в зависимости от типа оперативного пособия и так-же от особенностей выполнения РПЭ (нервосбережение, лимфаденэктомия). Различия были статистически незначимыми (нервосберегающая РПЭ $p = 0,179$, лимфаденэктомия $p = 0,175$).

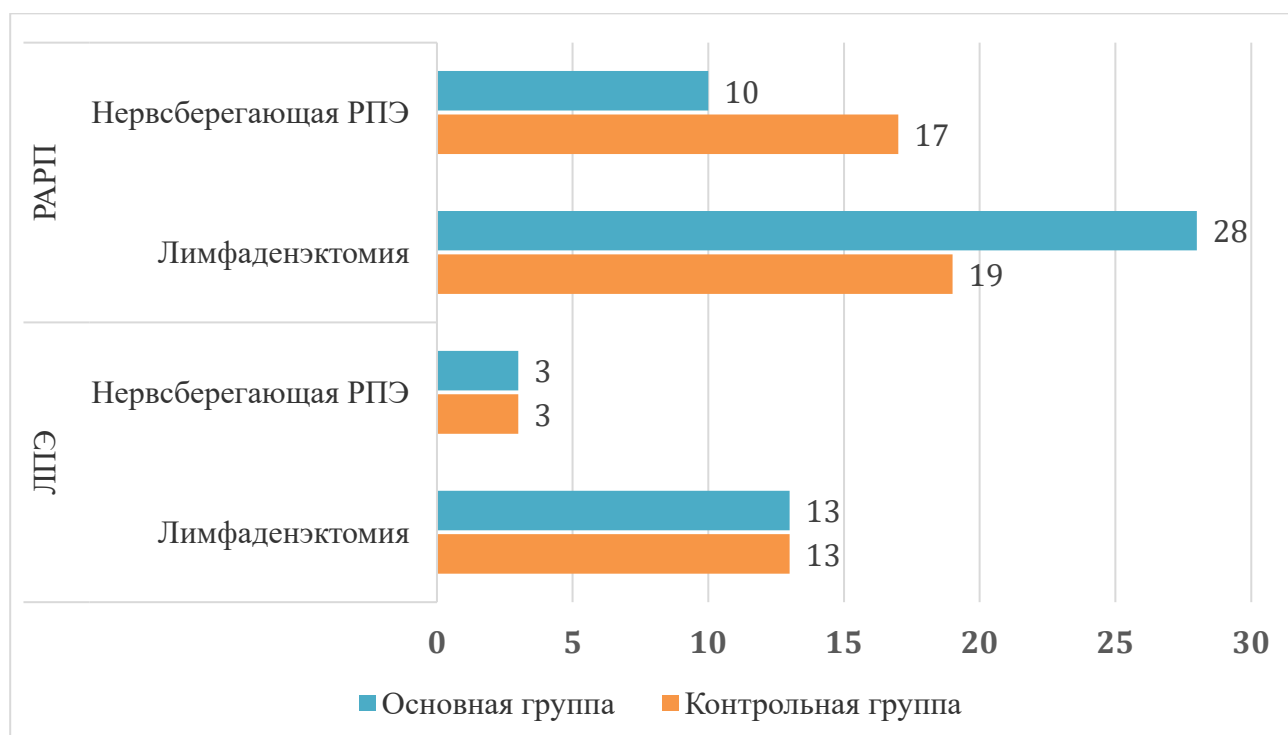


Рисунок 2.6 - Распределение пациентов по типу операции и подгруппам нервосберегающая РПЭ и лимфаденэктомия

2.2 Техника создания трёхмерной виртуальной модели предстательной железы

2.2.1 Подбор параметров мпМРТ для 3D-моделирования простаты

Для разработки методологии трёхмерного моделирования предстательной железы была сформирована библиотека из массива изображений, полученных при мпМРТ на томографах разных моделей с различными параметрами индукции магнитного поля (1 Т, 1,5 Т, 3 Т). В первую очередь мы определили оптимальные параметры мпМРТ, подходящие для проведения 3D-моделирования предстательной железы. Нами были изучены серии T2-взвешенных изображений, T1-взвешенных изображений, диффузионно-взвешенных изображений в поперечных, фронтальных и сагиттальных срезах. Мы оценили возможность формирования объёмного изображения на основании данных исследований.

При изучении характеристик серии T2-ВИ, полученных при мпМРТ на томографе с индукцией 1.5 Т, отмечены такие преимущества, как толщина срезов до 3,5 мм и удовлетворительная чёткость снимков. Из недостатков следует отметить низкое разрешение изображений (чаще всего 361×628 пиксель), большое расстояние между двумя томографическими срезами (как минимум 3,5 мм в поперечной плоскости и 4-5 мм в фронтальной и сагиттальной плоскостях). Совместно с специалистами кафедры лучевой диагностики Сеченовского университета на аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Т были получены серии T2-ВИ с меньшей толщиной срезов – до 1,2 мм, данные представлены на Рисунке 2.7.

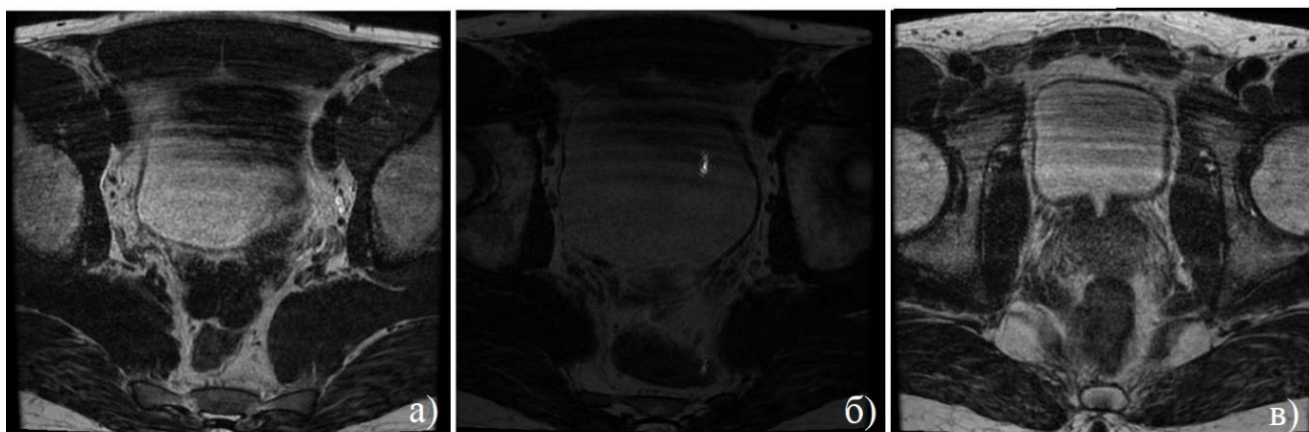


Рисунок 2.7 – Снимки а-в) мпМРТ с толщиной срезов 1,2 мм при индукции магнитного поля 1,5 Т

К сожалению, при анализе этих изображений было отмечено множество артефактов, которые ограничивают возможности их использования для трёхмерного моделирования простаты. При выполнении мпМРТ с разной толщиной срезов в диапазоне 0,8-3,0 мм было отмечено пропорциональное снижение чёткости изображения при уменьшении толщины срезов, что в свою очередь ведёт к ухудшению дифференцировки анатомических элементов на полученных снимках (Рисунок 2.8).

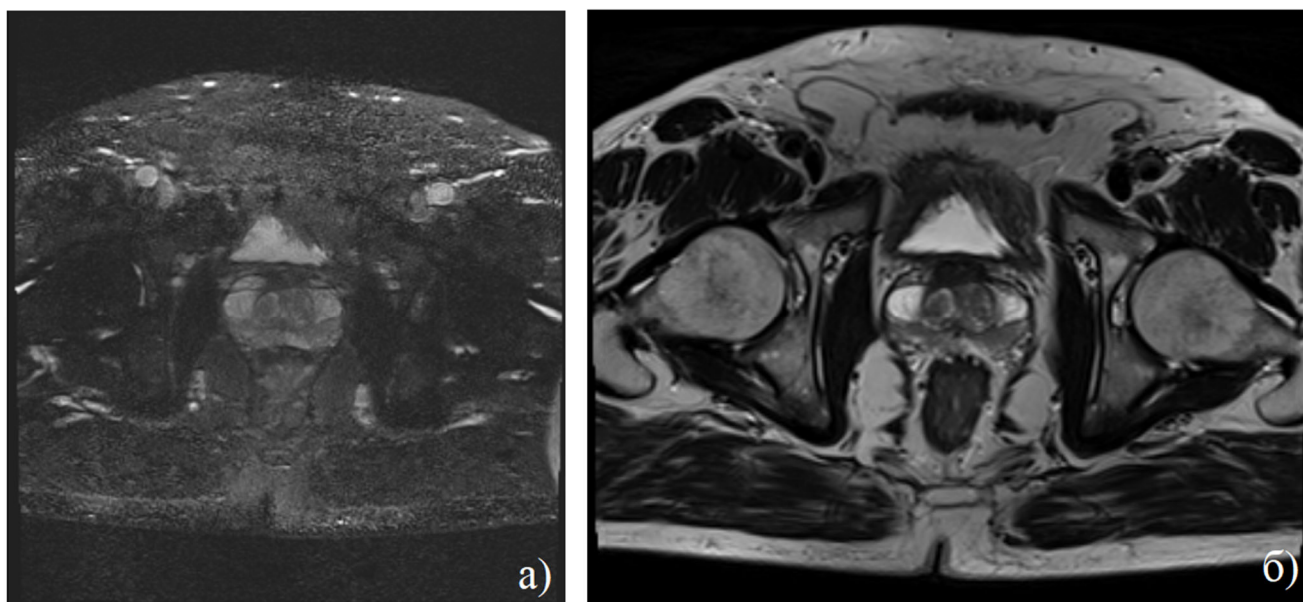


Рисунок 2.8 – Сравнение снимков Т2-ВИ мпМРТ с толщиной срезов 0,8 мм (а) и 2,5 мм (б)

Мультипараметрическая МРТ, выполненная на аппарате Siemens MAGNETOM Verio с магнитной индукцией 3 Т, показала ряд преимуществ по сравнению с МРТ на аппарате с индукцией 1,5 Т (Рисунок 2.9).

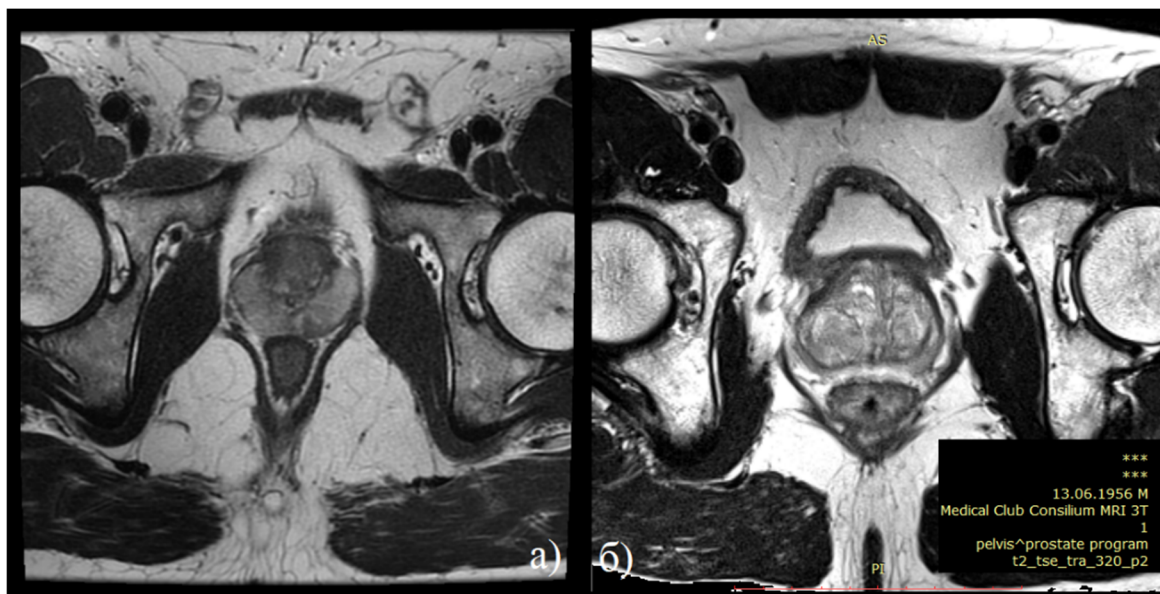


Рисунок 2.9 – Снимок а) Т2-ВИ мпМРТ с индукцией магнитного поля 1,5Т, б) Т2-ВИ мпМРТ с индукцией магнитного поля 3Т

К ним можно отнести более высокое разрешение получаемого изображения (435×1124 точек), толщину срезов 3 мм не только в поперечной плоскости, но и во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Из недостатков следует отметить наличие множества артефактов, которые значительно влияют на возможность компьютерной обработки изображений, а также тот факт, что томографы с индукцией поля 3 Т значительно менее распространены. Это значительно сужает контингент пациентов, которым можно было бы выполнить 3D-моделирование простаты по данному протоколу. Компромиссным вариантом в плане качества изображений и минимальной толщины томографических срезов стал аппарат с магнитной индукцией 1,5 Т и выполнение мпМРТ в поперечных, сагиттальных и фронтальных плоскостях в Т2-ВИ с толщиной 2,5-3,0 мм.

Протокол выполнения мпМРТ малого таза с контрастированием может различаться в зависимости от учреждения, в котором выполняется исследование. Полный протокол мпМРТ малого таза с контрастированием может включать в себя:

- T2-ВИ в сагиттальной плоскости;
- T1-ВИ в поперечной плоскости;
- T2-ВИ в поперечной плоскости;
- T2-ВИ во фронтальной плоскости;
- ДВИ в поперечной плоскости;
- T2-ВИ в поперечной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани;
- T2-ВИ во фронтальной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани;
- изображения с динамическим контрастным усилением (ДКУ) в поперечной плоскости;
- T1-ВИ во фронтальной плоскости.

Для создания 3D-модели предстательной железы и окружающих структур с маркировкой подозрительных участков необходимы следующие серии снимков мпМРТ:

- T2-ВИ в поперечной плоскости с толщиной срезов 2,5-3,0 мм;
- T2-ВИ в сагиттальной плоскости с толщиной срезов 3,0 мм;
- T2-ВИ во фронтальной плоскости с толщиной срезов 3,0 мм;
- ДВИ в поперечной плоскости;
- изображения с измеряемым коэффициентом диффузии (ADC/ИКД) в поперечной плоскости.

2.2.2 Подбор программного обеспечения для 3D-моделирования простаты

Для виртуального трёхмерного моделирования предстательной железы и окружающих структур нами было испытано три программных пакета, наиболее часто упоминаемых в научной литературе по исследуемой тематике.

Программа Mimics Medical 21.0 от компании Materialise NV (Бельгия) предназначена для построения 3D-изображений для медицинских целей. Она позволяет импортировать для анализа и контурирования структур как данные МСКТ, как и мпМРТ. После импортирования серии DICOM-файлов в главном окне программы доступен просмотр данных сразу в трёх плоскостях и совмещённое 3D-изображение (Рисунок 2.10).

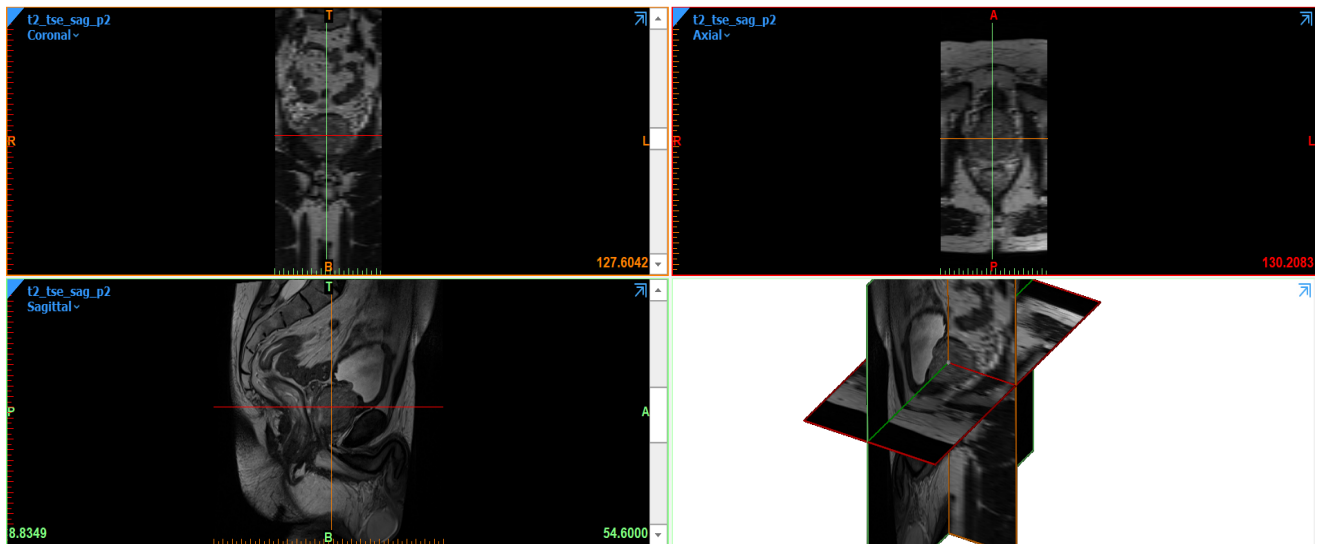


Рисунок 2.10 – Интерфейс программы Mimics Medical 21.0

Данное программное обеспечение имеет ряд инструментов (region grow, stop mask, 3D interpolate, smooth mask, cavity fill, smart expand), позволяющих обозначить и контурировать разные структуры на изображениях мпМРТ в трёх плоскостях (Рисунок 2.11). Полученное таким образом трёхмерное изображение носит грубый, неточный и нечёткий характер, что связано с большим шагом томографических снимков (Рисунок 2.12).

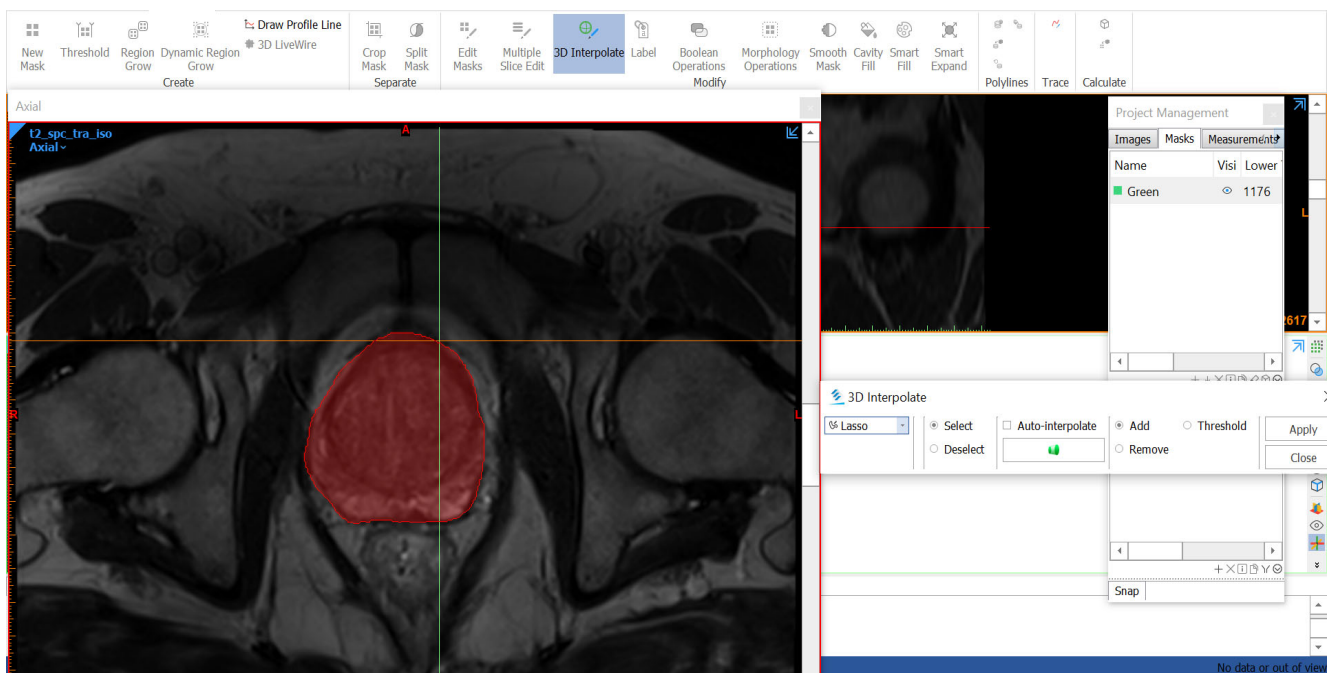


Рисунок 2.11 – Использование инструмента 3D Interpolate для контурирования предстательной железы на T2-ВИ снимках мпМРТ с толщиной среза 3,0 мм

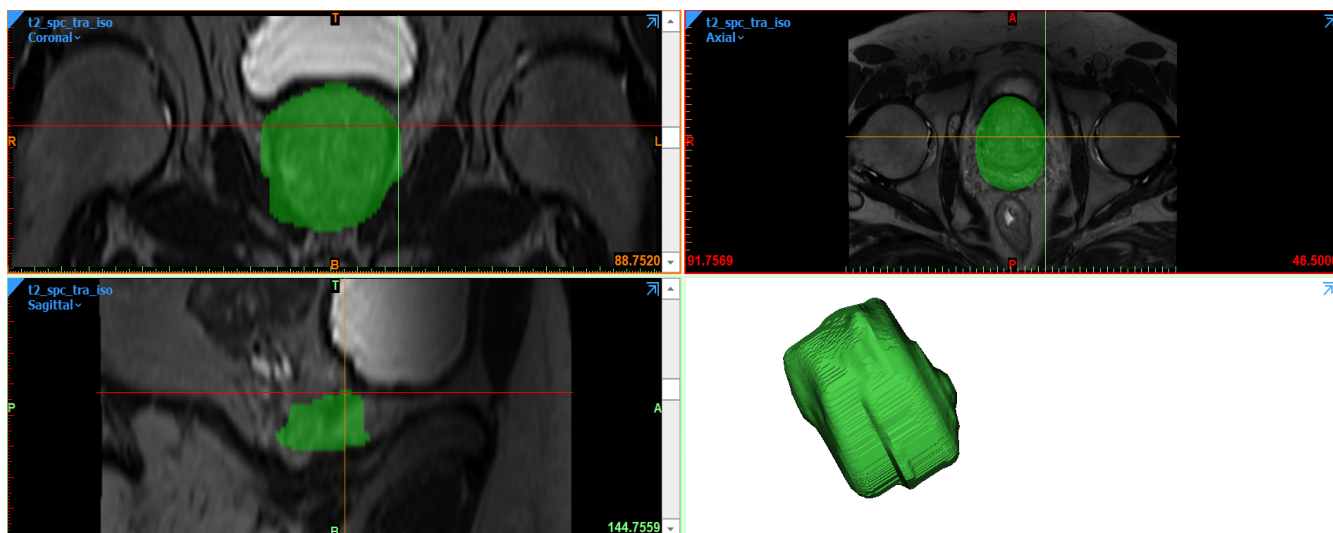


Рисунок 2.12 – Трёхмерное изображение контурированной предстательной железы в интерфейсе программного обеспечения Mimics Medical 21.0

В программе доступно наложение нескольких 3D-структур на одно изображение с сохранением исходных координат и режим полупрозрачности. Главным недостатком данного программного обеспечения, не позволившим использовать его в дальнейшем для выполнения 3D-моделирования предстательной железы, является отсутствие возможности изменить толщину срезов мпМРТ с помощью доступных инструментов.

Программа MIM Symphony Dx™ от компании MIM Software Inc. (США) предназначена для построения 3D-изображений для выполнения fusion-биопсии предстательной железы. Применение данного программного обеспечения внедрено в практику Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета в 2015 году. Данный программный пакет является узкоспециализированным и разработан исключительно для планирования fusion-биопсии простаты, что существенно ограничивает его функциональные возможности в рамках проведения нашего исследования.

Программное обеспечение Amira от компании Visage Imaging (США) предназначено для выполнения 3D-моделирования различных структур на основе данных МСКТ, позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), УЗИ и МРТ. Данное программное обеспечение используется в множестве отраслей медицины и биологических наук, в том числе в стоматологии, ортопедии,

пластической хирургии, микроскопии, молекулярной биологии. Программа Amira представляет собой набор инструментов для сегментации изображений и геометрических реконструкций. Она позволяет пользователю отмечать (сегментировать) структуры и интересующие области в объёмах трёхмерных изображений с помощью автоматических, полуавтоматических и ручных инструментов. Полученные изображения могут использоваться для таких задач, как объёмный анализ, анализ плотности структур, анализ формы или создание 3D-моделей для визуализации или 3D-печати.

С 2010 в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета программное обеспечение Amira используется для 3D-моделирования патологического процесса при новообразованиях почек на основе данных МСКТ (DICOM-файлы) [3; 8].

Нами был разработан метод 3D-моделирования предстательной железы и окружающих структур на основе данных мпМРТ, для чего мы использовали обширный опыт 3D-моделирования почки с опухолью. В программу Amira через интерфейс загрузки данных импортированы файлы DICOM, полученные при мпМРТ [17]. Были использованы следующие серии снимков: T2-ВИ (поперечная плоскость), T2-ВИ (сагиттальная плоскость), T2-ВИ (фронтальная плоскость), ДВИ (поперечная плоскость) и ИКД (поперечная плоскость) (Рисунок 2.13).

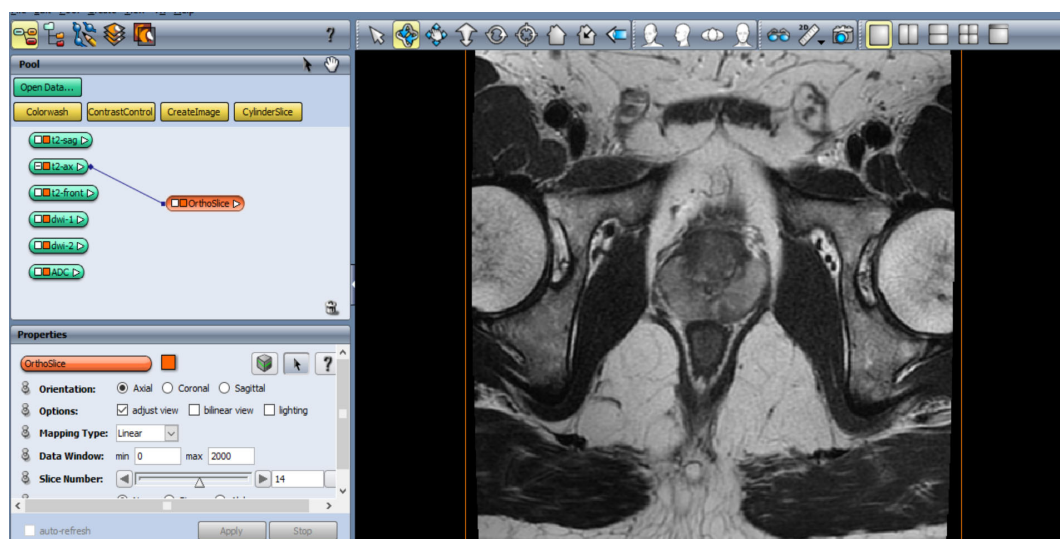


Рисунок 2.13 – Интерфейс программы Amira с импортированной серией отобранных снимков мпМРТ в DICOM-формате

Для сегментации изображения предстательной железы выбрана серия снимков Т2-ВИ в поперечной плоскости с шагом 3,0 мм. Данные снимки загружены в интерфейс Segmentation Editor, который позволяет сегментировать отдельные структуры на изображении как в ручном, так и в автоматическом режиме (Рисунок 2.14).



Рисунок 2.14 – Интерфейс утилиты Segmentation Editor в ручном режиме сегментирования

Для ручной сегментации используется ряд утилит:

- Pick & Move – данный инструмент позволяет выделять и переносить интересующие зоны;
- Brush – инструмент позволяет выделять “кисточкой”, изменять размеры и форму “кисточки”, контурировать область вручную или согласно определённым настройкам плотности;
- Lasso – инструмент, позволяющий выделять согласно очерченным контурам, как внутри контура, так и снаружи согласно определенным настройкам плотности;
- Threshold – инструмент позволяет выделять все воксели, соответствующие заданным параметрам.

С использованием вышеописанных инструментов мы контурировали предстательную железу в трёх плоскостях, результат чего представляли в режиме реального времени в виде 3D-модели (Рисунок 2.15).

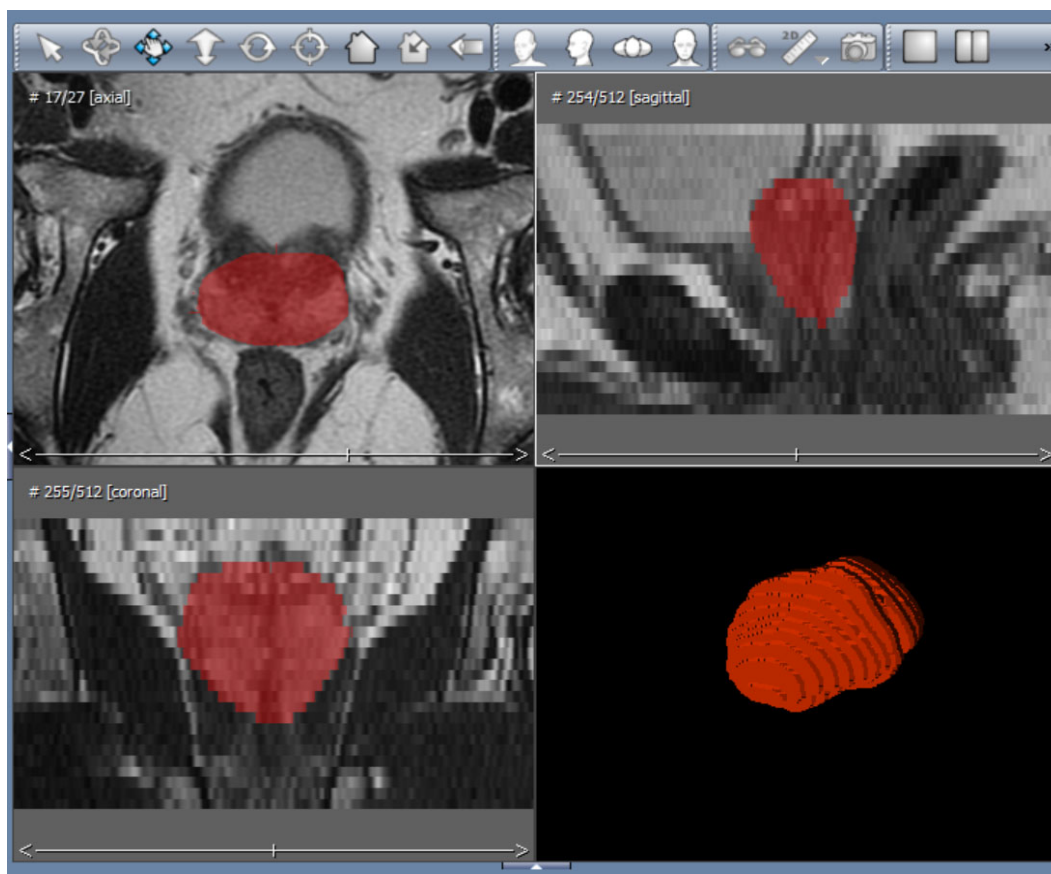


Рисунок 2.15 – Контурированная предстательная железа в трёх плоскостях и соответствующая 3D-модель

Основной недостаток полученной модели в виде грубых нечётких контуров, связанный с большим расстоянием между срезами (3,0 мм), нивелирован с помощью утилиты по уменьшению толщины вокселя с 3,0 мм до 1,0 мм. В результате удалось добиться более гладких и чётких контуров как предстательной железы, так и окружающих структур без потери качества изображения.

2.2.3 Алгоритм создания трёхмерной модели предстательной железы

Ниже представлена последовательность действий при построении 3D-модели предстательной железы и окружающих структур:

- контурирование предстательной железы в поперечной плоскости на T2-ВИ (Рисунок 2.16);

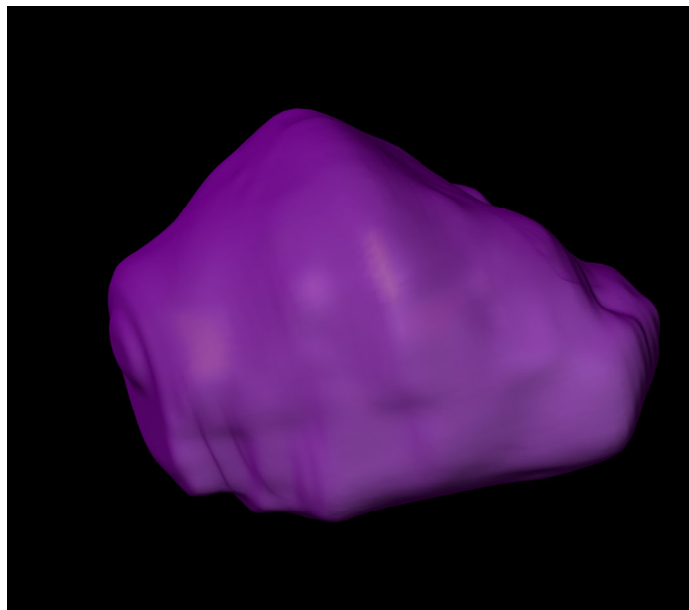


Рисунок 2.16 – Контурированная трёхмерная модель простаты

- контурирование детрузора и полости мочевого пузыря в поперечной плоскости на T2-ВИ (Рисунок 2.17);

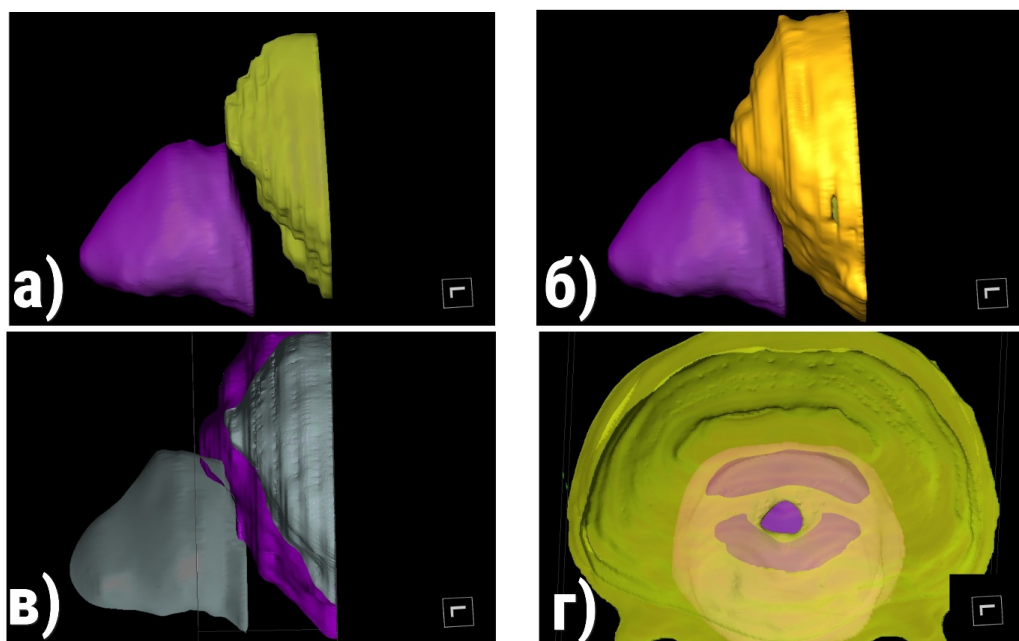


Рисунок 2.17 – Трёхмерные модели (а) контура предстательной железы и полости мочевого пузыря (бледно-жёлтый), (б) предстательной железы и детрузора (ярко-жёлтый), (в) детрузора (фиолетовый) с виртуальным рассечением в сагиттальной плоскости; (г) шейки мочевого пузыря со стороны его просвета

- контурирование интрамурального отдела мочеточников (Рисунок 2.18);
- контурирование наружного сфинктера уретры (Рисунок 2.18);

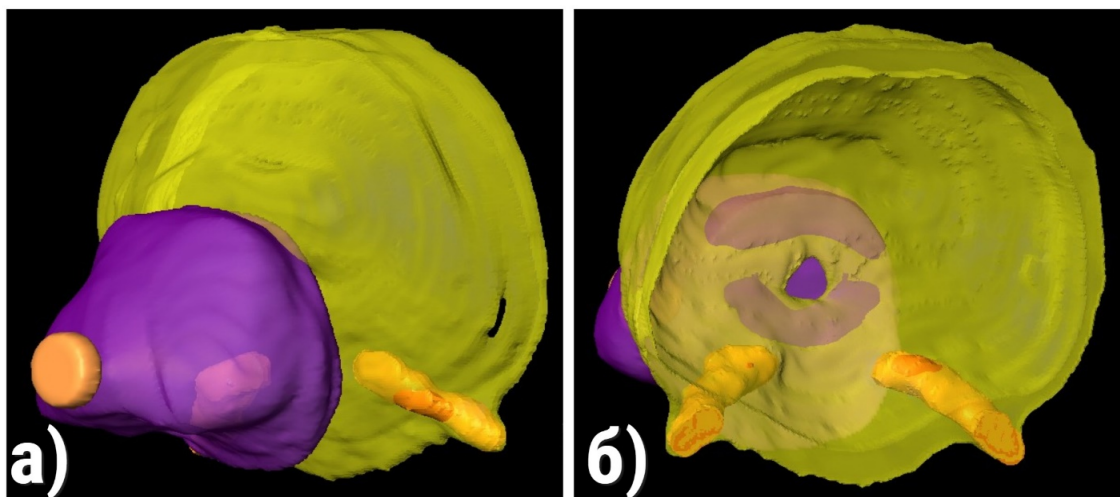


Рисунок 2.18 – Трёхмерная модель предстательной железы и мочевого пузыря с визуализацией (а) наружного сфинктера уретры и (б) интрамурального отдела мочеточников

- контурирование семенных пузырьков (Рисунок 2.19);
- контурирование сосудисто-нервного пучка (Рисунок 2.19);

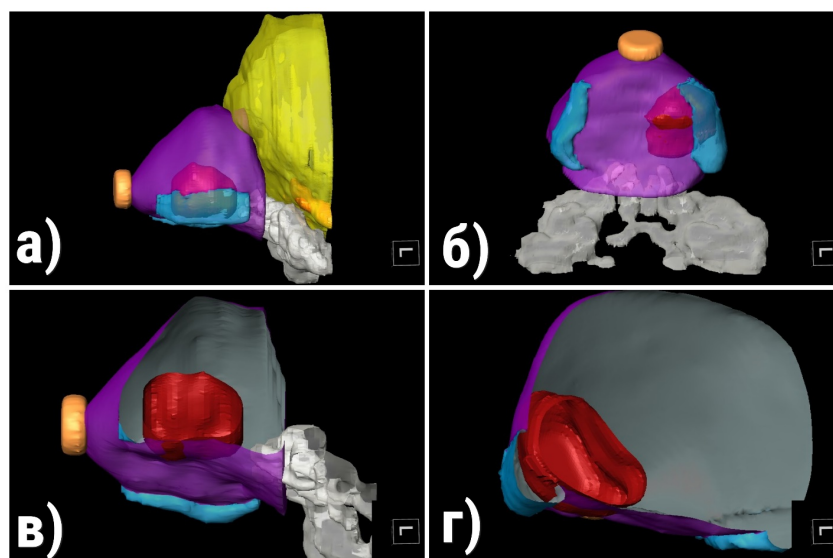


Рисунок 2.19 – Трёхмерная модель контура предстательной железы (фиолетовый), наружного сфинктера уретры (оранжевый), сосудисто-нервных пучков (голубой), подозрительного очага (красный); (а) вид сбоку; (б) вид снизу; (в) виртуальное рассечение в сагиттальной плоскости; (г) виртуальное рассечение в поперечной плоскости

- контурирование подозрительных участков с PI-RADS ≥ 3 (Рисунок 2.20, Рисунок 2.21);

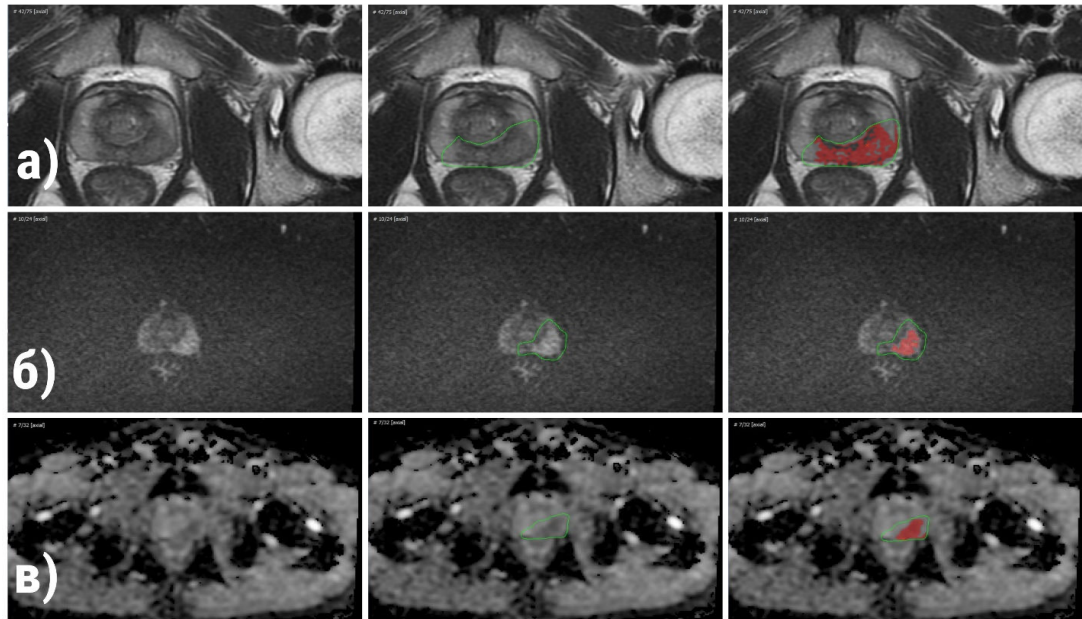


Рисунок 2.20 – Контурирование подозрительного очага на изображениях в поперечной плоскости; (а) Т2-ВИ; (б) диффузионно-взвешенные изображения; (в) ИКД-изображения; (слева направо: без контурирования, ручное контурирование, автоматическое контурирование по градиенту диффузии)

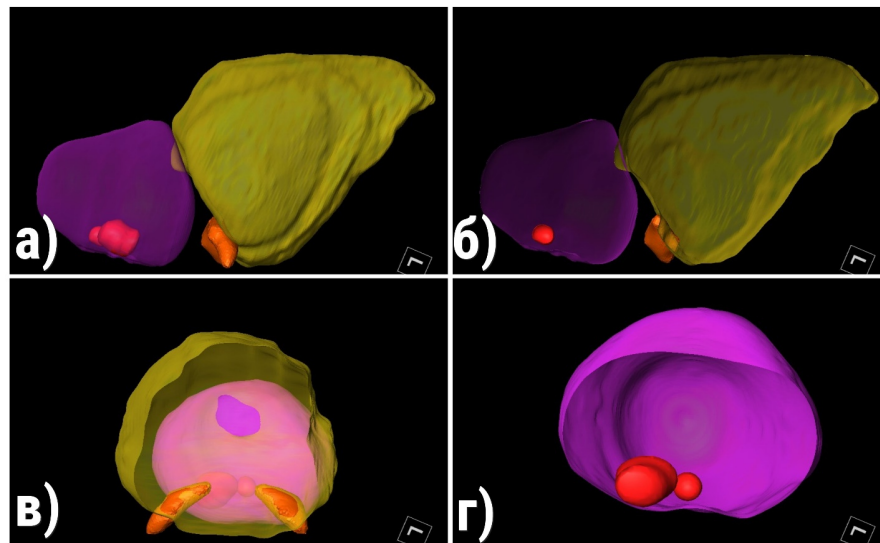


Рисунок 2.21 – Трёхмерная модель контура предстательной железы (фиолетовый), мочевого пузыря (жёлтый), интрамурального отдела мочеточников (оранжевый), подозрительных очагов (красный); (а) вид сбоку; (б) виртуальное рассечение в сагиттальной плоскости; (в) мочевой пузырь, вид изнутри; (г) виртуальное рассечение простаты в поперечной плоскости

- совмещение биопсийной карты с 3D-моделью предстательной железы (Рисунок 2.22).

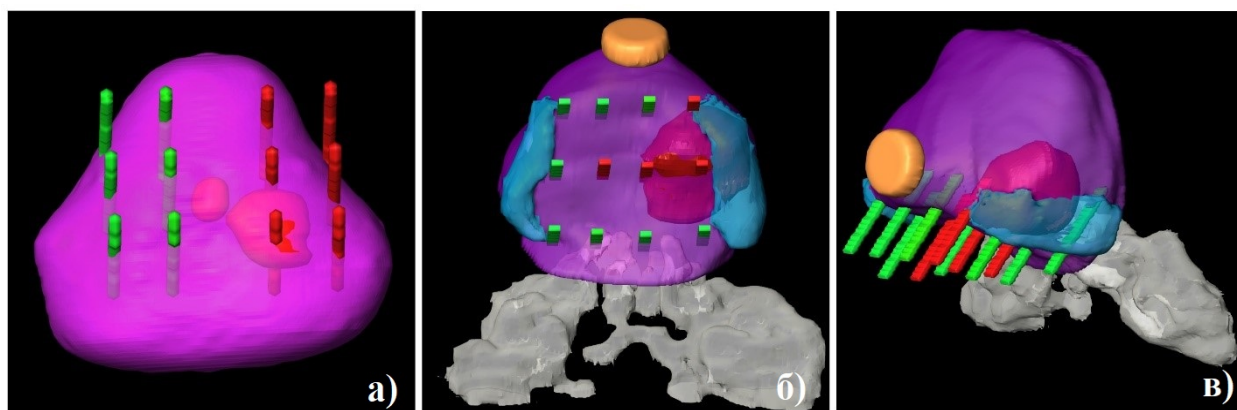


Рисунок 2.22 – Наложение шаблона систематической биопсии предстательной железы на трёхмерную модель предстательной железы с подозрительным очагом
 а) вид снизу; б) вид с низу

При этапе контурирования предстательной железы важным этапом является одновременное контурирование в T2-ВИ с подавлением жира как в поперечных, так и в сагиттальных срезах, с целью адекватной оценки и контурирования апекса простаты и внутрипузырного роста аденомы предстательной железы. Контурирование детрузора в области шейки мочевого пузыря, а также интрамурального отдела мочеточников необходимо проводить только в случае внутрипузырного роста аденомы предстательной железы или наличия ТУР-дефекта шейки мочевого пузыря. Контурирование наружного сфинктера уретры и апикальной части предстательной железы в поперечных, так и в сагиттальных срезах проводится с целью оценки особенностей анатомического строения сфинктера уретры и апикальной части предстательной железы.

Еще в 2001 году Robert P. Myers описал в своем труде, посвящённом хирургической анатомии предстательной железы разновидность форм апекса предстательной железы [88]. Исходя из данных МРТ, изображения T2-ВИ в сагиттальных срезах автор выделил 4 типа апекса простаты: а) предстательная железа без гиперплазии простаты, простата в области апекса не пролабирует на сфинктер уретры; б) предстательная железа с гиперплазией простаты (объем 90 см.куб.) простата в области апекса не пролабирует на сфинктер уретры; в) выраженное пролабирование апекса предстательной железы на сфинктер уретры

спереди; г) выраженное пролабирование апекса предстательной железы на сфинктер уретры сзади (Рисунок 2.23).

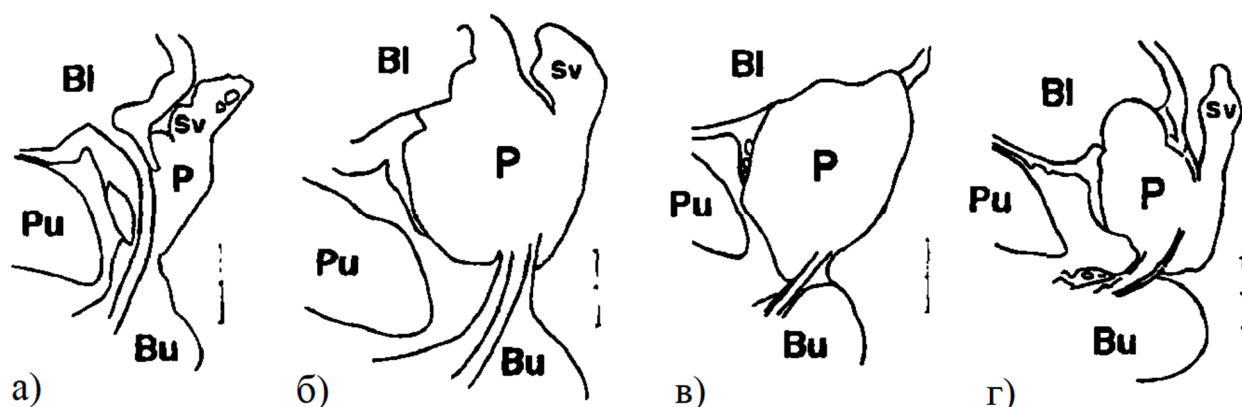


Рисунок 2.23 – Типы формы апекса предстательной железы согласно Myers [88]

Данные Myers далее подтверждены в множестве работ, среди которых работы Lee et.al. в 2006 и 2017 годах. Авторы оценили не только форму апекса простаты, но и соотнесли форму с частотой ПХК в зоне апекса простаты и с сроками восстановления удержания мочи в послеоперационном периоде [55; 56; 65]. На Рисунке 2.24 схематически представлены вариации формы апекса простаты и МРТ T2-ВИ в сагиттальных срезах [55].

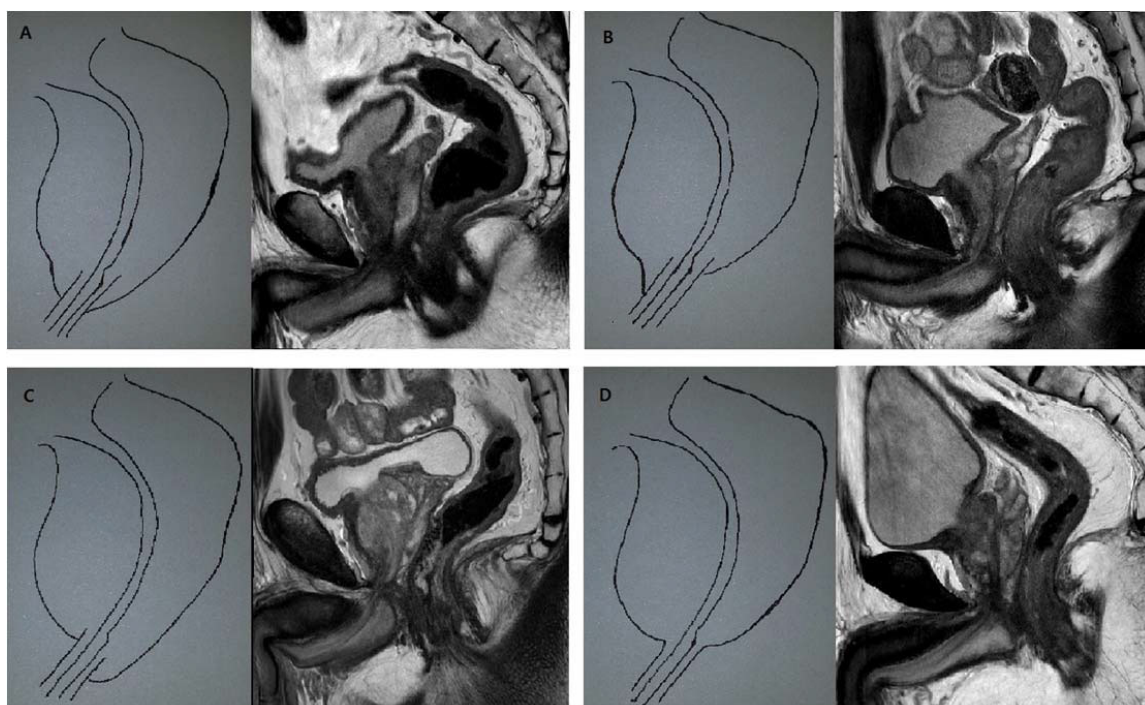


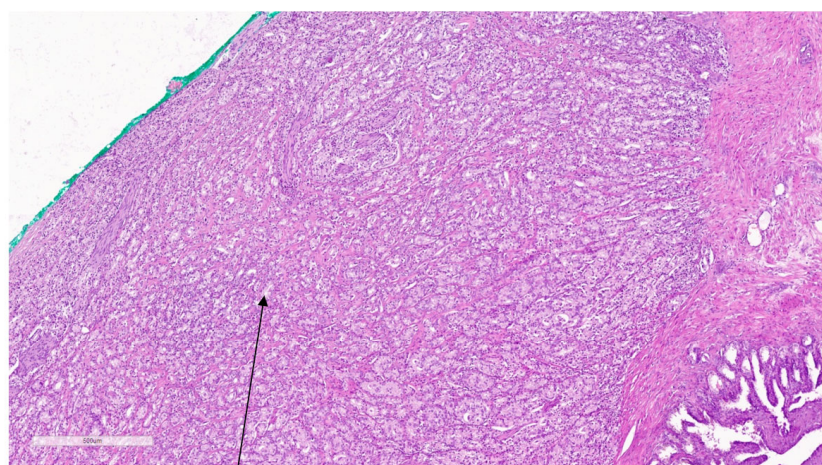
Рисунок 2.24 – Типы формы апекса предстательной железы согласно Lee et.al. [55]

Контурирование семенных пузырьков необходимо проводить в случае сТЗb. Контурирование подозрительных участков с PI-RADS ≥ 3 выполнялось при сопоставлении локализации очага на сериях снимков с описанием мпМРТ: T2-ВИ в поперечной плоскости, ДВИ в поперечной плоскости, T2-ВИ в поперечной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани; ИКД в поперечной плоскости. В случае наличия нескольких очагов, контурировался каждый из них. Во всех случаях совмещение биопсийной карты проводилось во всех случаях сатурационной биопсии или fusion-биопсии (отмечались лишь положительные биоптаты согласно биопсийной карте). Fusion-биопсия предстательной железы в Университетской клинической больницы №2 Института Урологии и Репродуктивного Здоровья Человека Сеченовского Университета проводится под МР-наведением в программе MIM Symphony Dx™ от компании MIM Software Inc. (США). В связи с программными ограничениями совмещение локализации полученных положительных биоптатов при fusion-биопсии с трехмерной моделью предстательной железы не проводилось. Расположение положительных биоптатов на 3D-модели проводилось визуальным способом, ориентируясь на контур простаты и ход биопсийной иглы в зависимости от типа биопсии (промежностная или трансректальная).

2.3 Методика выполнения патоморфологического исследования

Всем пациентам проведен послеоперационный анализ гистологического материала в централизованном патологоанатомическом отделении Первого Московского государственного медицинского Университета имени И. М. Сеченова. Анализ полученного материала (предстательная железа с семенными пузырьками и лимфатической тканью) проводился по имеющемуся в лаборатории всемирно-признанному протоколу. Ткань фиксировалась в течении не менее 24 часов в растворе 10% формалина. В лаборатории вся поверхность простаты окрашивалась гистологическим красителем для оценки хирургического края. Далее простата подвергалась ступенчатой секции согласно Сэндфордской процедуре, на

2 доли и оценивались отдельно апикальная часть, середина простаты, основание и семенные пузырьки. Ткань подвергалась окраске гематоксилином и эозином с последующей фиксацией в парафине и на стекле. Описание стеклопрепаратов проводилось разными морфологами согласно принятому протоколу. Проводилась оценка степени дифференцировки ацинарной аденокарциномы согласно шкале Глсисон и ISUP, локализации очагов аденокарциномы (апикальная часть, середина железы, основание справа и/или слева), инвазия в псевдокапсулу и за ее пределами в окружающую жировую клетчатку, инвазия в семенные пузырьки. Статус хирургического края оценивался как по отдельно-присланному материалу, маркированному как “хирургический край”, так и по контакту ацинарной аденокарциномы с окрашенным краем простаты. Ниже представлена картина оцифрованного стеклопрепарата полученного после интрафасциальной диссекции простаты, отмечен очаг ацинарной аденокарциномы, прилежащий вплотную к маркированному хирургическому краю, окраска гематоксилином и эозином, увеличение X100 (Рисунок 2.25). Зеленым красителем обозначен хирургический край - отрицательный. За пределы псевдокапсулы не определяются нервные стволы, просвет сосудов и жировая клетчатка.



Очаг ацинарной аденокарциномы, прилежащий вплотную к маркированному хирургическому краю.

Рисунок 2.25 – Стеклопрепарат при интрафасциальной диссекции простаты, хирургический край отрицательный

На Рисунок 2.26 и Рисунок 2.27 представлена картина оцифрованного стеклопрепарата полученного после экстрафасциальной диссекции простаты, отмечен очаг ацинарной аденокарциномы вблизи посеудокапсулы, за пределы псевдокапсулы определяется жировая клетчатка, сосуды и нервные ганглии. Окраска гематоксилином и эозином, площадь 500 микрометров, 0,5 мм, зеленым красителем обозначен хирургический край - отрицательный.

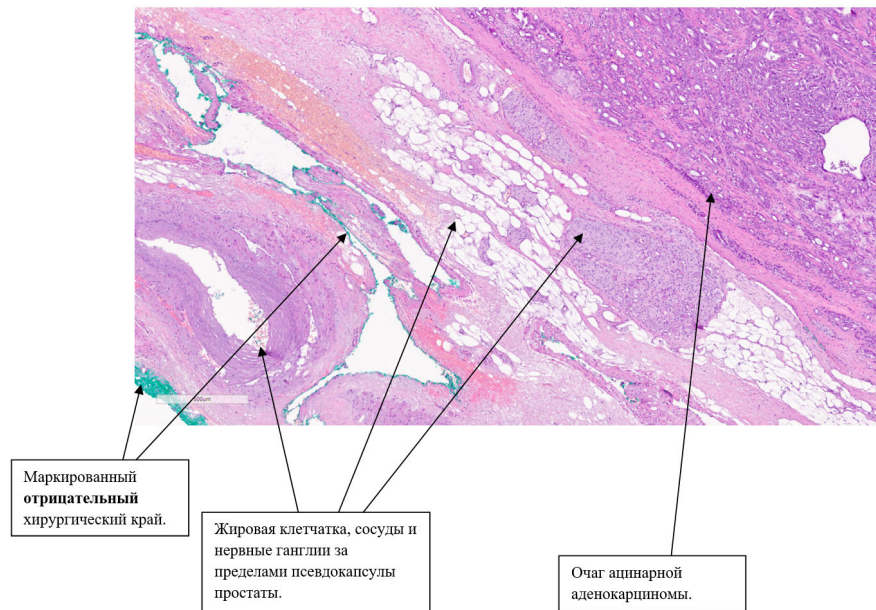


Рисунок 2.26 – Стеклопрепарат №1 при экстрафасциальной диссекции простаты, хирургический край отрицательный

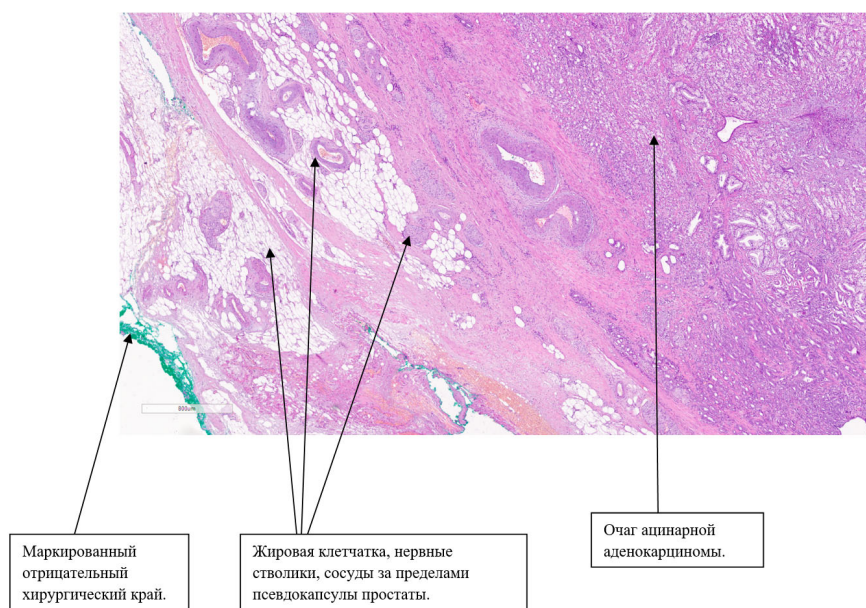


Рисунок 2.27 - Стеклопрепарат №2 при экстрафасциальной диссекции простаты, хирургический край отрицательный

На Рисунке 2.28 представлена картина оцифрованного стеклопрепарата полученного после экстрафасциальной диссекции простаты, отмечен очаг ацинарной аденокарциномы вдали от посеудокапсулы, однако отмечается периневральная инвазия. Окраска гематоксилином и эозином, площадь 400 микрометров, 0,4 мм, черным красителем обозначен хирургический край - отрицательный.

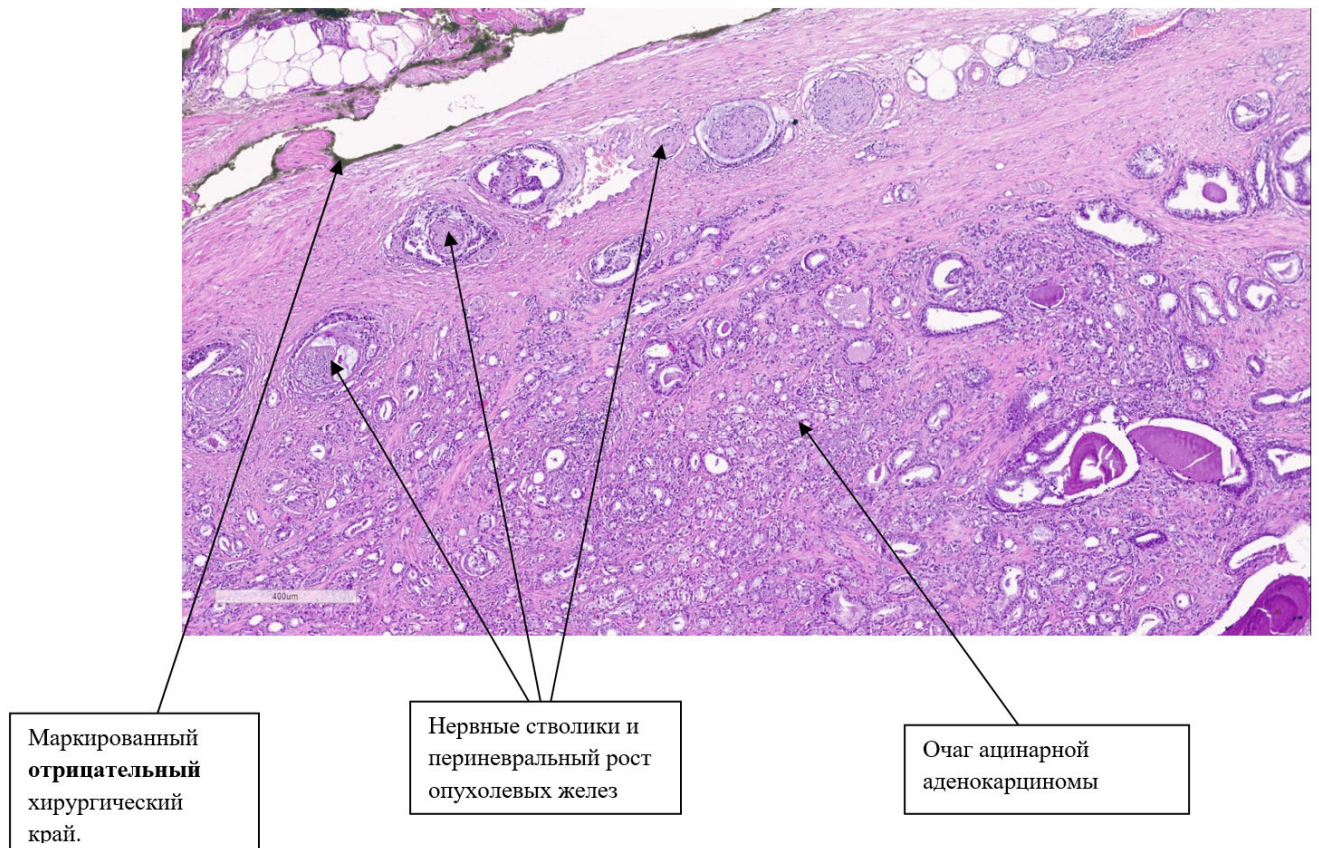


Рисунок 2.28 - Стеклопрепарат при экстрафасциальной диссекции простаты, отмечается периневральная инвазия, хирургический край отрицательный

На Рисунке 2.29 представлена картина оцифрованного стеклопрепарата полученного после интерфасциальной диссекции простаты, отмечен очаг ацинарной аденокарциномы, расположен в проекции маркированного края - хирургический край положительный. Окраска гематоксилином и эозином, площадь 200 микрометров, 0,2 мм, зеленым красителем обозначен хирургический край - положительный.

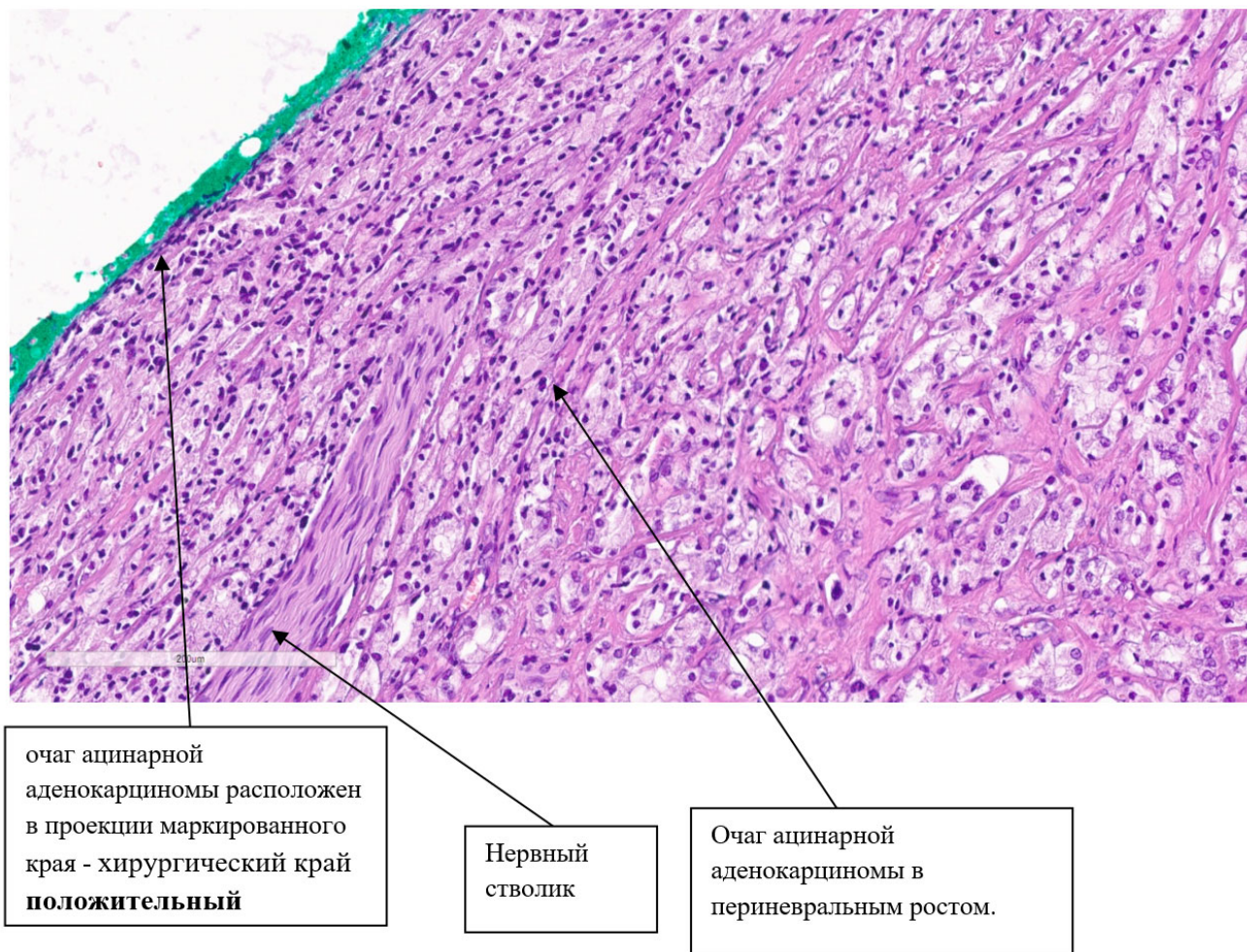


Рисунок 2.29 - Стеклопрепарат при интерфасциальной диссекции простаты, хирургический край положительный

Учитывая данные морфологического анализа препаратов, проведен статистический анализ наличия, локализации и протяженности ПХК.

2.4 Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы IBM SPSS (США), версии 26.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных и порядковых признаков в виде абсолютных и относительных (процентных) показателей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ) при наличии нормального распределения переменных. В случаях отсутствия нормального

распределения переменных, в описательной статистике использовались медиана (Me) и квартили (Q_{25} , Q_{75}). Значения средних величин отображались, в этом случае, как Me (Q_{25} ; Q_{75})

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилкса.

При подтверждении нормального распределения значений в исследуемых группах, проверку статистической значимости межгрупповых различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения, проводили парное сравнение групп по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

При оценке динамики изменения признаков в связанных группах применялся непараметрический критерий Вилкоксона.

Значимость различий категориальных признаков оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. При ожидаемой частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера.

Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признакам применялся коэффициент корреляции Пирсона для нормально распределенных переменных и коэффициент корреляции Спирмена для признаков, распределение которых отличалось от нормального.

Для оценки силы связи между номинальными параметрами использовался критерий V Крамера (Cramer's V). Значения критерия варьирует от 0 до 1 и могут быть рассчитано по формуле:

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n \cdot (r - 1) \cdot (c - 1)}}$$

где χ^2 - значение критерия χ^2 Пирсона при межгрупповом сравнении;

n – число единиц наблюдения;

r и c – соответственно, число строк и столбцов таблицы сопряженности.

Интерпретация данного критерия проводилась согласно Таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Интерпретация значений критерия V Крамера согласно рекомендациям Rea & Parker

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1 – <0,2	Слабая
0,2 – <0,4	Средняя
0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,6 – <0,8	Сильная
0,8 – 1,0	Очень сильная

Учитывая то, что наиболее важным параметром, указывающим на онкологическую эффективность операции и доступным в ранние послеоперационные сроки, является статус хирургического края, который зависит от множества факторов, связанных с характеристиками процесса и особенностями оперативного вмешательства, мы провели логистический регрессионный анализ для выявления предикторов положительного хирургического края у пациентов в нашей выборке.

В качестве переменной отклика рассматривалась бинарная переменная, где 0 – отрицательный хирургический край, 1 – положительный хирургический край. В качестве возможных предикторов рассматривались проведение 3D моделирования пред операцией, возраст пациента, тип предполагаемого оперативного пособия (ЛПЭ / РАРП, с нервосбережением / без нервосбережения), ИМТ, индекс Чарлсона, ISUP до операции, уровень ПСА, показатель D'Amico risk, объем простаты по данным УЗИ, время операции (мин.), необходимость выполнения тазовой лимфадэнэктомии, объем кровопотери во время операции, вид биопсии предстательной железы, наличие в анамнезе гормональной терапия, наличие в анамнезе трансуретральных пособий по поводу гиперплазии простаты, МИЭФ-5 до операции, данные МРТ (прорастание, зона поражения, максимальный размер подозрительного участка), клиническая стадия Т и N.

Прогностическая модель логистической регрессии представляет собой зависимость логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации предикторов.

$$\ln \frac{p}{1-p} = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n$$

Отсюда следует, что вероятность наступления прогнозируемого события рассчитывается при помощи следующего уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n)}}$$

где,

p – вероятность прогнозируемого события,

e – основание натурального логарифма (2,72),

b_0 – константа логистической модели,

b_n – коэффициент при предикторе x_n , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением соответствующего независимого фактора,

n – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение ($1 \dots n$).

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с оценкой на каждом шаге значения коэффициента детерминации (R^2), показывающего долю влияния всех предикторов, включенных в модель на дисперсию зависимой переменной.

Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$, отвергалась нулевая гипотеза о статистической незначимости прогностической модели.

Критерий согласия Хосмера-Лемешева применялся для определения соответствия модели исходным данным. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели.

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины отношения шансов OR (odds ratio), соответствующей отношению вероятности наступления прогнозируемого события к вероятности его отсутствия. Если значение OR превышает 1 (при положительном коэффициенте регрессии b)

шансы наступления прогнозируемого события возрастают. Отрицательный коэффициент b и величина OR меньше 1 отражают снижение вероятности прогнозируемого события. Отношение шансов считали статистически значимым, если в его 95%-ный доверительный интервал не попадает единица.

Чувствительность и специфичность прогностической модели оценивалась при помощи ROC-анализа. Интерпретация результатов проводилась при помощи показателя площади под ROC-кривой - AUC (Area under ROC curve). Значение AUC соответствует единице в случае 100% вероятности наступления прогнозируемого события.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по предоперационным показателям

В данной главе нами проведен сравнительный анализ данных 184 пациента с локализованным или местно-распространенным РПЖ (сT1c – сT3b) которым в Университетской клинической больницы №2 Института Урологии и Репродуктивного Здоровья Человека Сеченовского Университета выполнена ЛПЭ (n=68) или РАРП (n=116) одним хирургом в связи с РПЖ. Пациенты были разделены на две группы: основная группа – пациенты у которых на основе данных мпМРТ была построена 3D-модель простаты и окружающих структур для предварительного планирования РПЭ (n = 92), контрольная группа – пациенты которым выполнялась РПЭ без предварительного 3D-моделирования предстательной железы (n = 92). В основной группе было выполнено 33 ЛПЭ и 59 РАРП. В контрольной группе было выполнено 35 ЛПЭ и 57 РАРП. Различия по виду операций (ЛПЭ или РАРП) между группами не были статистически значимыми (p = 0,760).

Проведена оценка сопоставимости между группами по данным мпМРТ. Основная и контрольная группы были сопоставимы по исходным характеристикам мпМРТ. Из проведенного анализа следует отметить, что у большинства пациентов (77,2% и 81,5%) в основной и контрольной группах при мпМРТ на дооперационном этапе выявлена локализованная форма РПЖ. При анализе частоты признаков вовлечения капсулы по данным мпМРТ, отмечена статистически достоверные различия между группами, с преобладанием в основной группе (p=0,011, V Крамера=0,221). Однако стоит отметить, что при анализе частоты вовлечения семенных пузырьков по данным мпМРТ достоверных различий не найдено. При анализе локализации подозрительного очага по данным мпМРТ (при наличии нескольких учитывался самый большой) отмечено что в 87% подозрительный очаг локализовался в периферической зоне предстательной железы, в 13% случаев в транзиторной. Данные между группами статистически не отличались. При анализе

частоты PI-RADS отмечено что в контрольной группе статистически значимо преобладают пациенты с PI-RADS 2 балла, а в основной группе статистически значимо преобладают пациенты с PI-RADS 4 балла ($p=0,09$). Так-же следует отметить, что в контрольной группе больше наблюдений с PI-RADS <3 баллов ($n=17$) по сравнению с основной группой ($n=5$). Мы предполагаем, что данное различие связано с особенностями отбора пациентов в группы (пациенты с более качественным мпМРТ которая подходила под критерии выполнения трехмерного моделирования включались в основную группу) [17]. Данные представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Сопоставимость исследуемых групп пациентов по характеристикам мпМРТ

		основная группа (n = 92)	контрольная группа (n = 92)	p
Признаки распространения по мпМРТ	Нет прорастания	77,2% (71)	81,5% (75)	0,011
	Прорастание в капсулу	16,3% (15)	4,3% (4)	
	Прорастание в семенные пузырьки	6,5% (6)	14,1% (13)	
Локализация наибольшего подозрительного очага по мпМРТ	периферическая-медиальная	27,2% (25)	25,0% (23)	0,942
	периферическая-латеральная	59,8% (55)	62,0% (57)	
	транзиторная зона	13,0% (12)	13,0% (12)	
PI-RADS	1	0% (0)	3,3% (3)	0,009
	2	5,4% (5)	15,2% (14)	
	3	13% (12)	22,8% (21)	
	4	57,6% (53)	38,0% (35)	
	5	23,9% (22)	20,7% (19)	
Размер подозрительного участка по мпМРТ (мм)		13,01±6,75	13,71±7,23	0,266

3.2 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по периоперационным показателям

Нами проведен анализ длительности оперативного пособия в зависимости от наличия 3D-виртуальной модели при предоперационном планировании РПЭ. Учитывая тот факт, что технически длительность ЛПЭ и РАРП отличаются, при анализе длительности операции основные группы 1 и 2 были дополнительно разделены на 2 подгруппы каждая (ЛПЭ и РАРП). Результаты анализа длительности операций представлены в Таблице 3.2, достоверных отличий между группами не найдено.

Таблица 3.2 – Сравнительный анализ длительности операции по подгруппам

	основная группа (n = 92)	контрольная группа (n = 92)	<i>p</i>
Длительность операции – ЛПЭ (мин.)	120,0±32,4	120,0±24,7	0,492
Длительность операции – РАРП (мин.)	140,0±30,2	130,0±39,2	0,405

На Рисунке 3.1 представлены результаты анализа объема кровопотери между группами. В основной группе средний объем кровопотери составил 125,6±106,7 мл, в контрольной группе средний объем кровопотери составил 146,1±110,9 мл. Статистически достоверных различий между группами не найдено ($p= 0,159$).

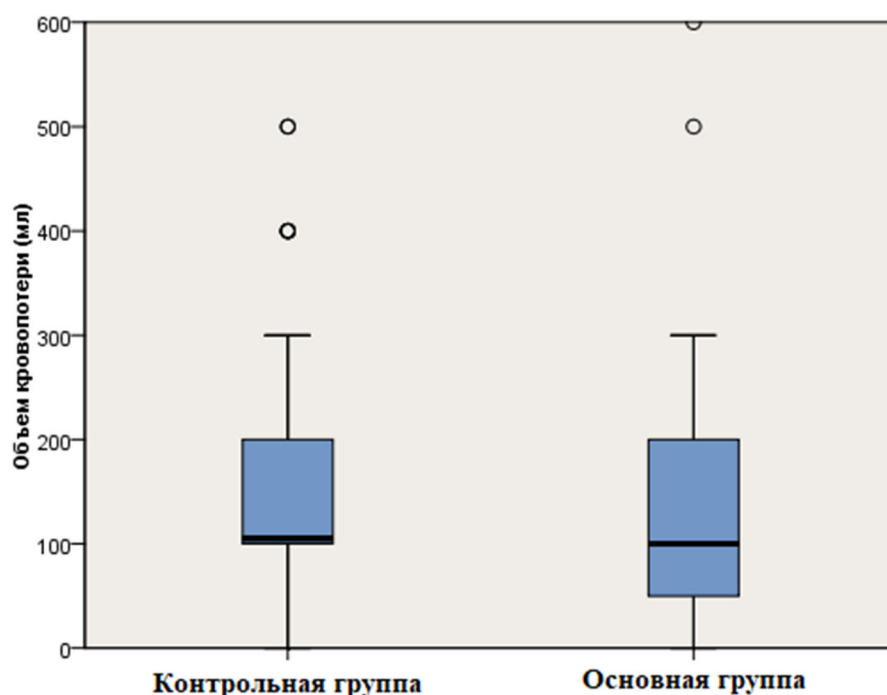


Рисунок 3.1 – Объем кровопотери (мл) при выполнении РПЭ

Нами проведен анализ особенностей выполнения РПЭ между группами, данные представлены в Таблице 3.3, статистически значимых различий не найдено.

Таблица 3.3 - Сопоставимость исследуемых групп пациентов по характеристикам РПЭ

		основная группа (n = 92)	контрольная группа (n = 92)	p
Тип РПЭ	ЛПЭ	35,9% (33)	38,0% (35)	0,760
	РАРП	64,1% (59)	62,0% (57)	
Лимфаденэктомия	Нет	55,4% (51)	65,2% (60)	0,175
	Да	44,6% (41)	34,8% (32)	
Техника удаления простаты	Интрафасциальная	9,8% (9)	8,7% (8)	0,780
	Интерфасциальная	29,3% (27)	31,5% (29)	
	Экстрафасциальная	60,9% (56)	59,8% (55)	
Нервосберегающая РПЭ	Нет	85,9% (79)	78,3% (72)	0,179
	Да	14,1% (13)	21,7% (20)	

3.3 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по результатам морфологического анализа удаленной ткани простаты

3.3.1 Результаты прямого сравнения изучаемых групп пациентов по статусу хирургического края

Оценка статуса хирургического края в нашей работе проводилась путем анализа как отдельно взятой ткани отмеченной “хирургический край”, так и путем анализа описания макропрепарата “простата”. В контрольной группе частота положительного хирургического края составила 15,2%, а в основной группе (использование 3D виртуальной модели для предоперационного планирования РПЭ) – 4,3%. Это различие было статистически значимым ($p = 0,023$ - двусторонний точный тест Фишера) [17]. Детальней данные представлены в Рисунке 3.2. Учитывая полученные данные, мы провели унивариатный и мультивариатный регрессионный анализ предикторов положительного хирургического края, разделив общую выборку на 2 группы: группа с ПХК ($n=18$) и остальная выборка ($n=166$), данные представлены далее. Произведена оценка протяженности ПХК, средняя протяженность составила $0,34 \pm 0,1$ см, минимальное значение 0,2 см, максимальное значение 0,6 см.

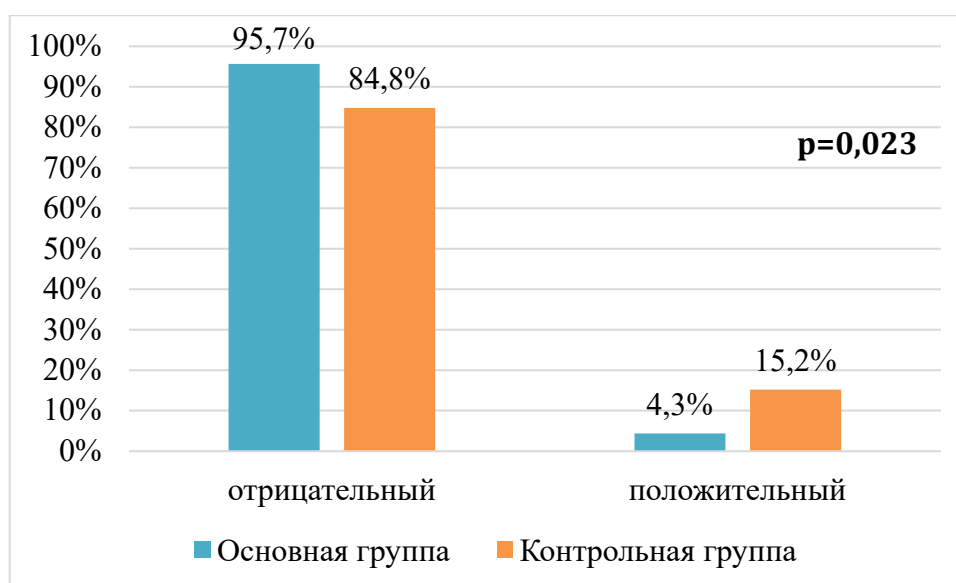


Рисунок 3.2 - Распределение пациентов согласно статусу хирургического края

Нами проведен сравнительный прямой анализ пациентов с ПХК (n=18) с целью определения значимых предикторов ПХК. Несмотря на маленькую выборку пациентов с ПХК, в результате прямого анализа можно составить “примерный образ” пациента с самым высоким риском ПХХ после РПЭ. Для показателей с нормальным распределением представлены среднеарифметические показатели, для показателей с ненормальным распределением, учитывая маленькую выборку (n=18) в группе ПХК, данные представлены абсолютными показателями.

Средний возраст пациентов с ПХК составил $64,1 \pm 6,2$ лет, данные статистически не отличались в сравнении с остальной выборкой (n=166, p= 0,428). Следует отметить, что пациенты с ПХК имели статистически значимо более высокий ИМТ по сравнению с основной выборкой ($30,6 \pm 4,2$ кг/м² vs $28,1 \pm 4,1$ кг/м², p= 0,009), данные представлены на Рисунке 3.3.

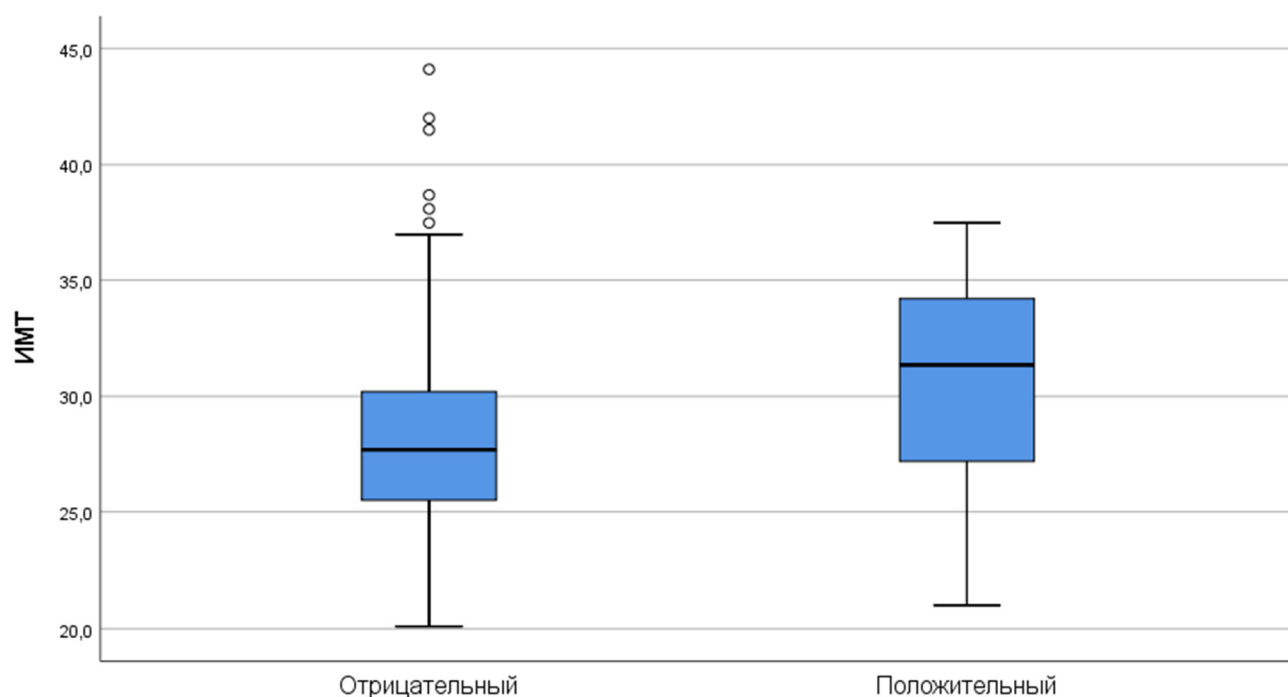


Рисунок 3.3 - Распределение пациентов согласно ИМТ и статусу хирургического края

При анализе уровня общего ПСА между группами выявлено что в группе с ПХХ средний ПСА был значительно выше, чем в основной выборке ($21,9 \pm 18,3$ vs $10,3 \pm 9,4$, p=0,002), данные представлены на Рисунке 3.4.

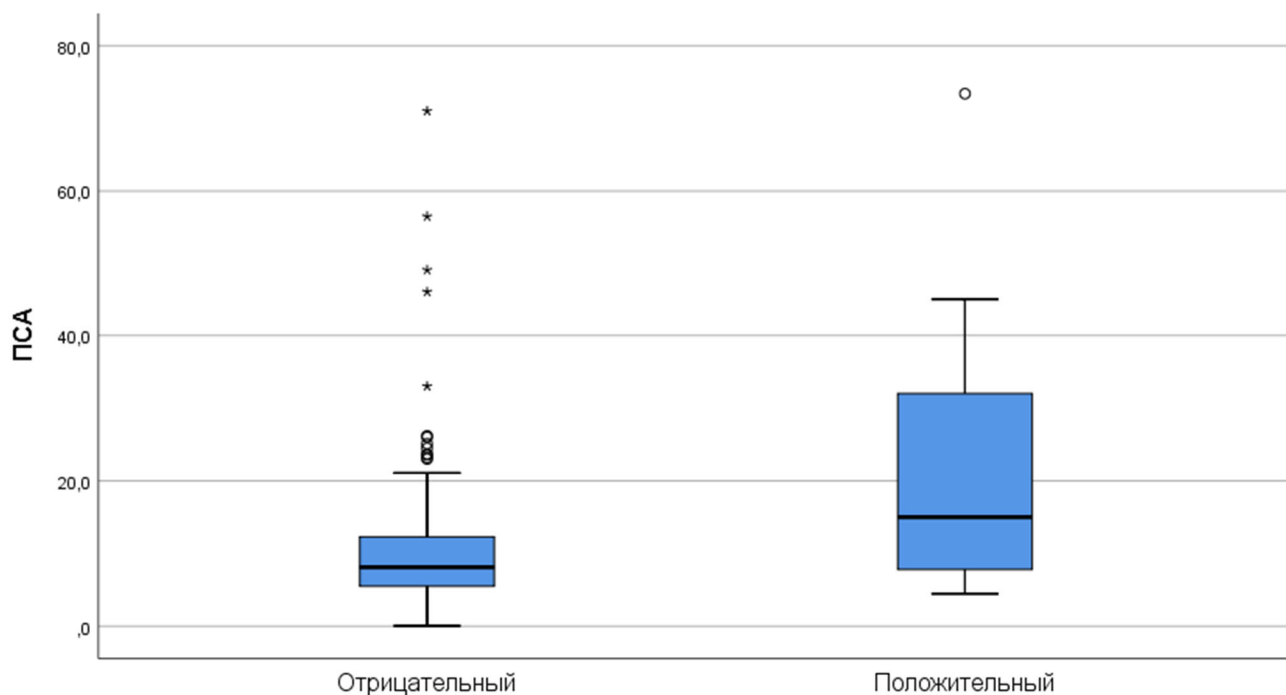


Рисунок 3.4 - Распределение пациентов согласно уровню общего ПСА (нг/мл) и статусу хирургического края

Анализ ISUP в группе ПХК показал превалирование пациентов с ISUP 2 ($n=7$), ISUP 4-5 встречался в 39% случаев. Согласно данным анализа клинической стадии T, 44,4% пациентов относились к стадии cT1c, 55,6% к стадии cT3a-b. При сопоставлении полученных данных с общей выборкой отмечено статистически значимые различия между группами ($p=0,003$). В общей выборке пациентов с отрицательным хирургическим краем значимо выше частота стадии cT1c (74,7%) и значимо ниже частота стадии cT3a-b (16,9%). При оценке критерий онкологического риска D'Amico отмечено значимое различие между группами с превалированием в 5 раз пациентов с отрицательным хирургическим краем в группе низкого онкологического риска и в 2 раза пациентов с ПХК в группе высокого онкологического риска. Данные представлены на Рисунке 3.5. Объем простаты, количество баллов согласно анкете МИЭФ-5 между группами статистически значимо не отличались.

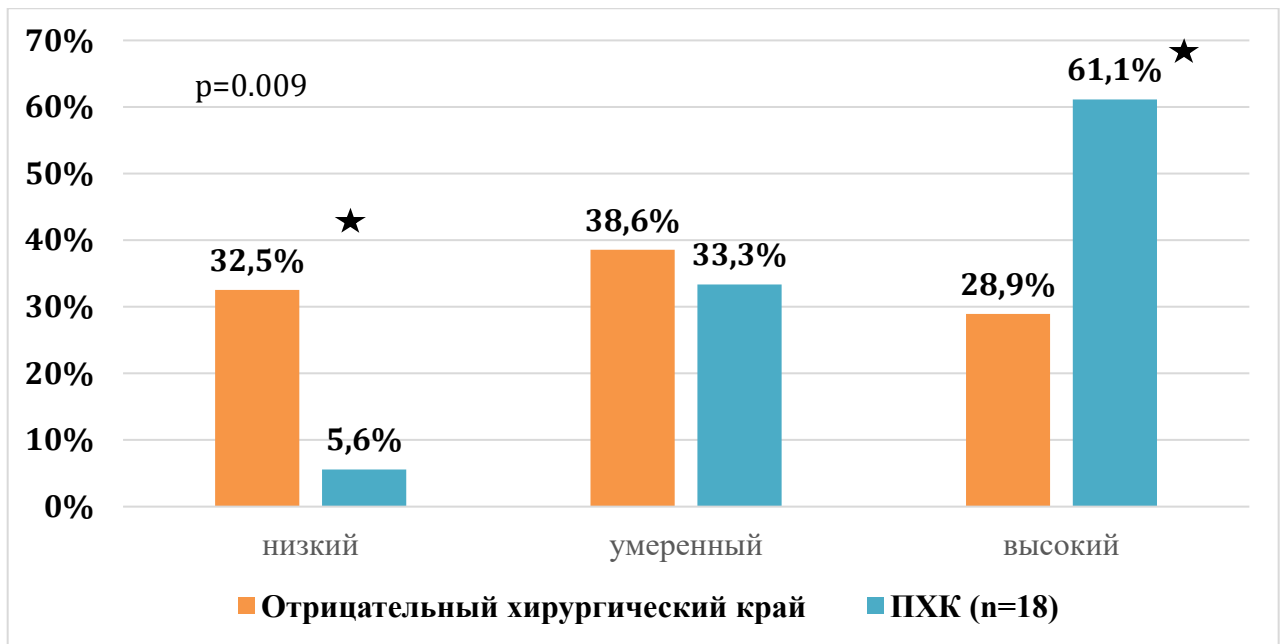


Рисунок 3.5 - Распределение пациентов согласно критериям D'Amico и статусу хирургического края

При изучении результатов мпМРТ в группе ПХК по сравнению с общей выборкой отмечено, что частота ПХК в случаях, когда нет данных за вовлечение капсулы в 2 раза меньше, а в случае когда по данным мпМРТ есть прорастание в семенные пузырьки частота ПХК в 5,4 раз больше (результаты статистически значимы $p=0,0005$), данные представлены на Рисунке 3.6.

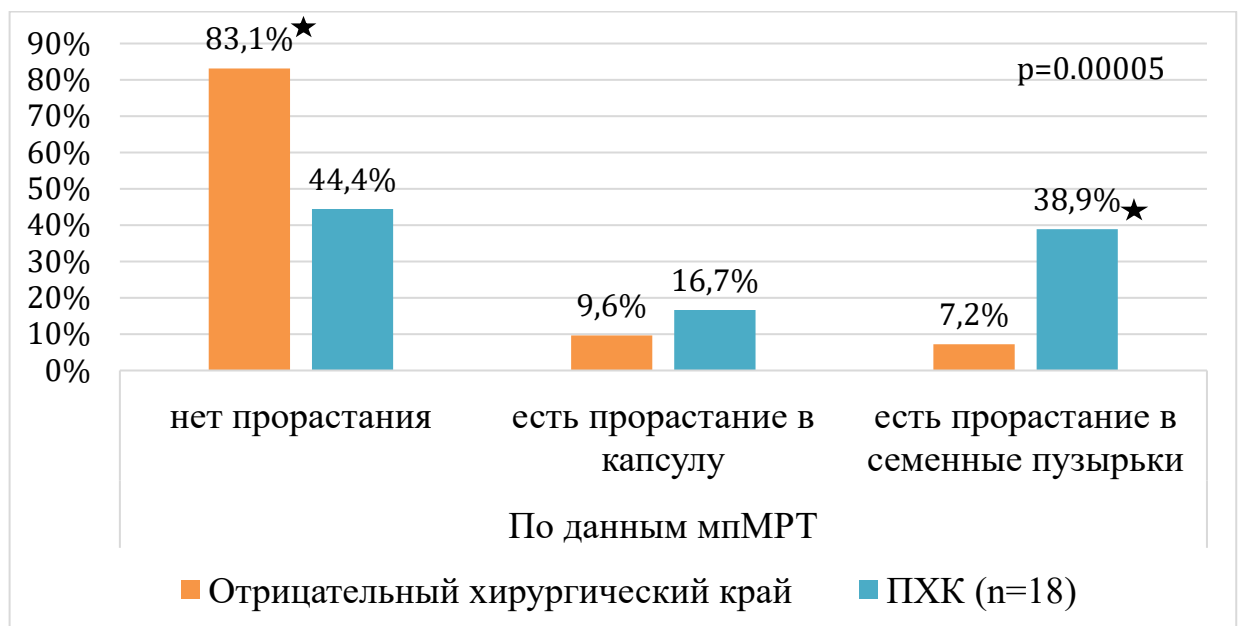


Рисунок 3.6 - Распределение пациентов согласно данным мпМРТ и статусу хирургического края

При анализе данных PI-RADS отмечено что в группе ПХК значимо выше количество пациентов с PI-RADS 5 баллов (61,1% vs 18,1% в общей выборке, $p=0,001$). При анализе частоты ПХК и локализации подозрительного очага по данным мпМРТ, статистически достоверных различий найдено не было. Следует отметить, что в группе ПХК значимо отличался размер подозрительного участка по данным мпМРТ, будучи больше в группе ПХК ($17,8\pm 7,3$ мм vs $12,8\pm 7,6$ мм, $p=0,002$), данные представлены на Рисунке 3.7.

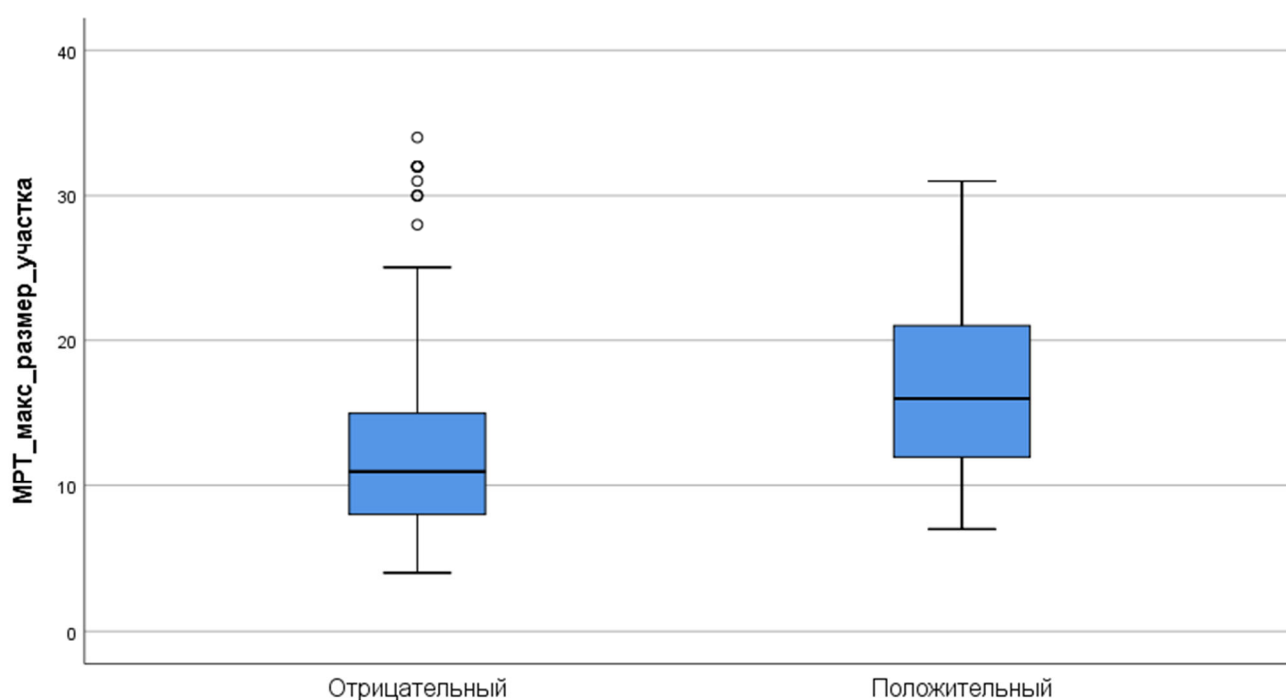


Рисунок 3.7 - Распределение пациентов согласно размеру подозрительного участка по мпМРТ (мм) и статусу хирургического края

Таким образом, такие данные мпМРТ как наличие прорастания в семенные пузырьки, PI-RADS 5, большой размер основного подозрительного участка связаны с более высоким риском ПХК.

В группе ПХК в 8 наблюдений выполнено ЛПЭ, в 10 выполнено РАРП. В группе ПХК только у одного пациента выполнена нервосберегающая РПЭ, остальные 17 операций выполнены без использования нервосберегающих техник, что в сравнении с основной выборкой статистически не значимое различие. У пациентов с ПХК отмечено более длительное время оперативного пособия (медиана 152 мин vs 125 мин, $p=0,007$) и больше объем интраоперационной

кровопотери (медиана 130 мл vs 100 мл, $p=0,081$), данные представлены на Рисунке 3.8.

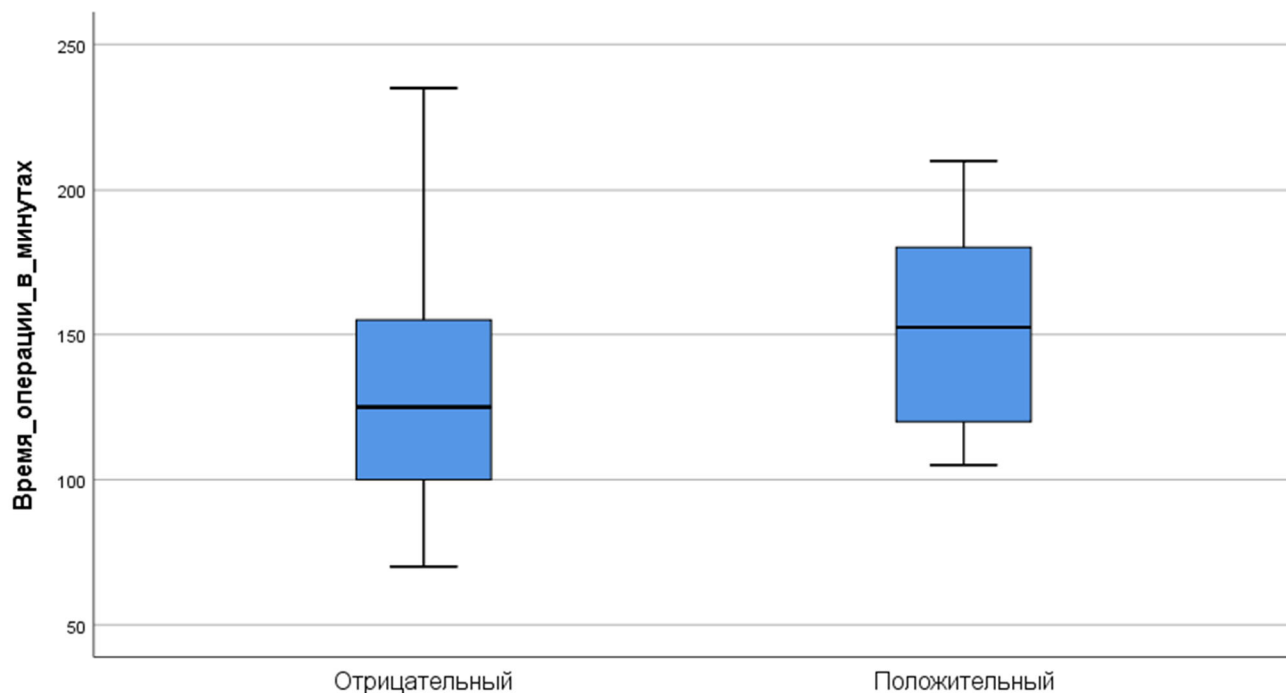


Рисунок 3.8 - Распределение пациентов согласно длительности операции (мин) и статусу хирургического края

Полученные данные могут позволить выявить предикторы ПХК, что может позволить в перспективе снизить его частоту.

3.3.2 Результаты изменения стадии гистологического заключения послеоперационного материала

Нами было проведено детальное изучение и статистическая обработка остальных параметров гистологического заключения. Проведена оценка сопоставимости по стадии pT и pN , ISUP, наличие периваскулярной и периневральной инвазии, данные представлены в Таблице 3.4. Согласно представленным данным, следует отметить отсутствие статистически значимой разницы между исследованными группами по таким параметрам как патологоанатомическая стадия T и N, ISUP, периневральная и периваскулярная инвазия. Данные результаты подтверждают как гомогенность групп по параметрам

гистологического исследования, так и отсутствии влияния стадии pT на частоту ПХК.

Таблица 3.4 – Сравнение исследуемых групп пациентов по характеристикам гистологического заключения

		основная группа (n = 92)	контрольная группа (n = 92)	p
pT	T2	57,6% (53)	57,6% (53)	0,789
	T3a	26,1% (24)	22,8% (21)	
	T3b	16,3% (15)	19,6% (18)	
pN	N0	25,0% (23)	22,8% (21)	0,429
	N1	14,1% (13)	8,7% (8)	
ISUP	1	32,6% (30)	30,4% (28)	0,940
	2	32,6% (30)	38,0% (35)	
	3	15,2% (14)	15,2% (14)	
	4	10,9% (10)	9,8% (9)	
	5	8,7% (8)	6,5% (6)	
Периневральная инвазия (Pn)	Pn-x	17,4% (16)	20,7% (19)	0,482
	Pn-0	19,6% (18)	25,0% (23)	
	Pn-1	63,0% (58)	54,3% (50)	
Периваскулярная инвазия (LVI)	LVI-x	38,4% (32)	39,1% (36)	0,787
	LVI-0	42,4% (39)	41,3% (38)	
	LVI-1	22,8% (21)	19,6% (18)	
Частота повышения стадии		32,6% (30)	28,3% (26)	0,631

Более информативны данные о миграции стадии cT в pT и изменения данных ISUP до оперативного пособия и данных гистологического исследования удалённого препарата. Учитывая то что клиническая стадия cT устанавливалась на базе данных ПРИ и данных мпМРТ, мы косвенно сравнили данные

визуализационных методов исследования (наличие инвазии РПЖ в капсулу предстательной железы и/или инвазии в семенные пузырьки) с данными патоморфологического заключения (морфологической инвазии РПЖ в капсулу предстательной железы и/или инвазии в семенные пузырьки) Частота upstaging (восходящего изменения стадии после получения результатов гистологического исследования удалённой простаты с семенными пузырьками) статистически значимо не отличалась между исследованными группами: 27,1% против 32,6% в контрольной группе и в основной группе соответственно. Стадия не менялась в 69,5% наблюдений в контрольной группе и 56,5% наблюдений в основной группе ($p = 0,065$). На Рисунке 3.9 и 3.10 представлены диаграммы типа «waterfall», на которых продемонстрирован характер изменения стадии рака простаты после получения результатов гистологического исследования. В том случае, если подстадия рака простаты совпадала с дооперационной оценкой, наблюдение относилось к категории 0. При повышении стадии (upstaging) наблюдению присваивалась положительная оценка по числу подстадий, на которые произошло повышение (например, 1 при переходе от cT2a к pT3a и 2 при переходе от cT2a к pT3b). При снижении стадии (downstaging) наблюдению присваивалась отрицательная оценка (например, 1 при переходе от cT3a к pT2 и 2 при переходе от cT3b к pT2). Наблюдения, где выявлены ПХК, на диаграммах отмечены красным. В основной группе отмечалась тенденция к более выраженному downstaging. Как видно на представленных диаграммах, в основной группе ПХК превалирует в наблюдениях, когда стадия не мигрировала, а в основной группе ПХК превалирует в наблюдениях, когда стадия не мигрировала в сторону повышения (upstaging).

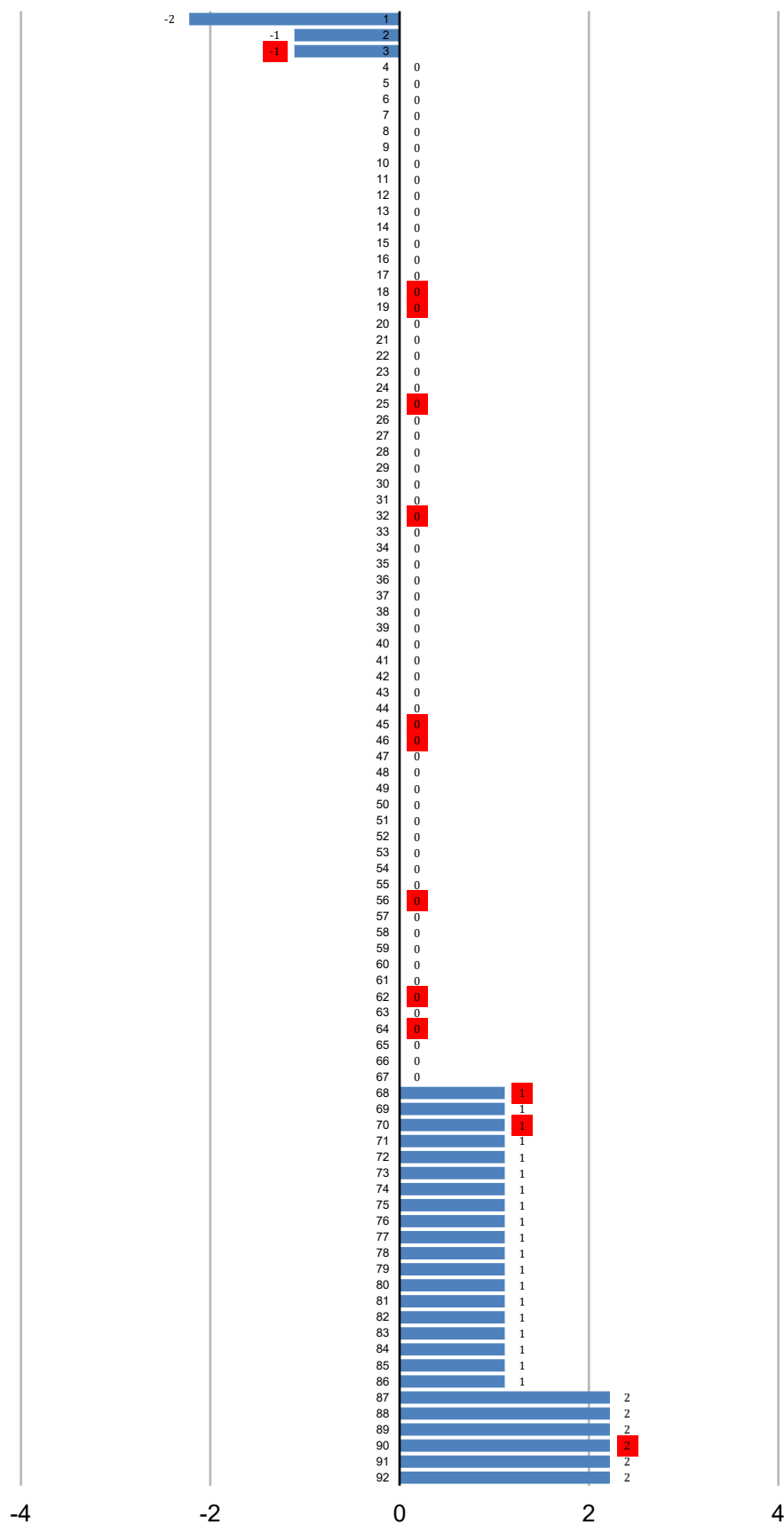


Рисунок 3.9 - Диаграмма «waterfall», отражающая изменение стадии рака простаты после гистологического исследования в контрольной группе

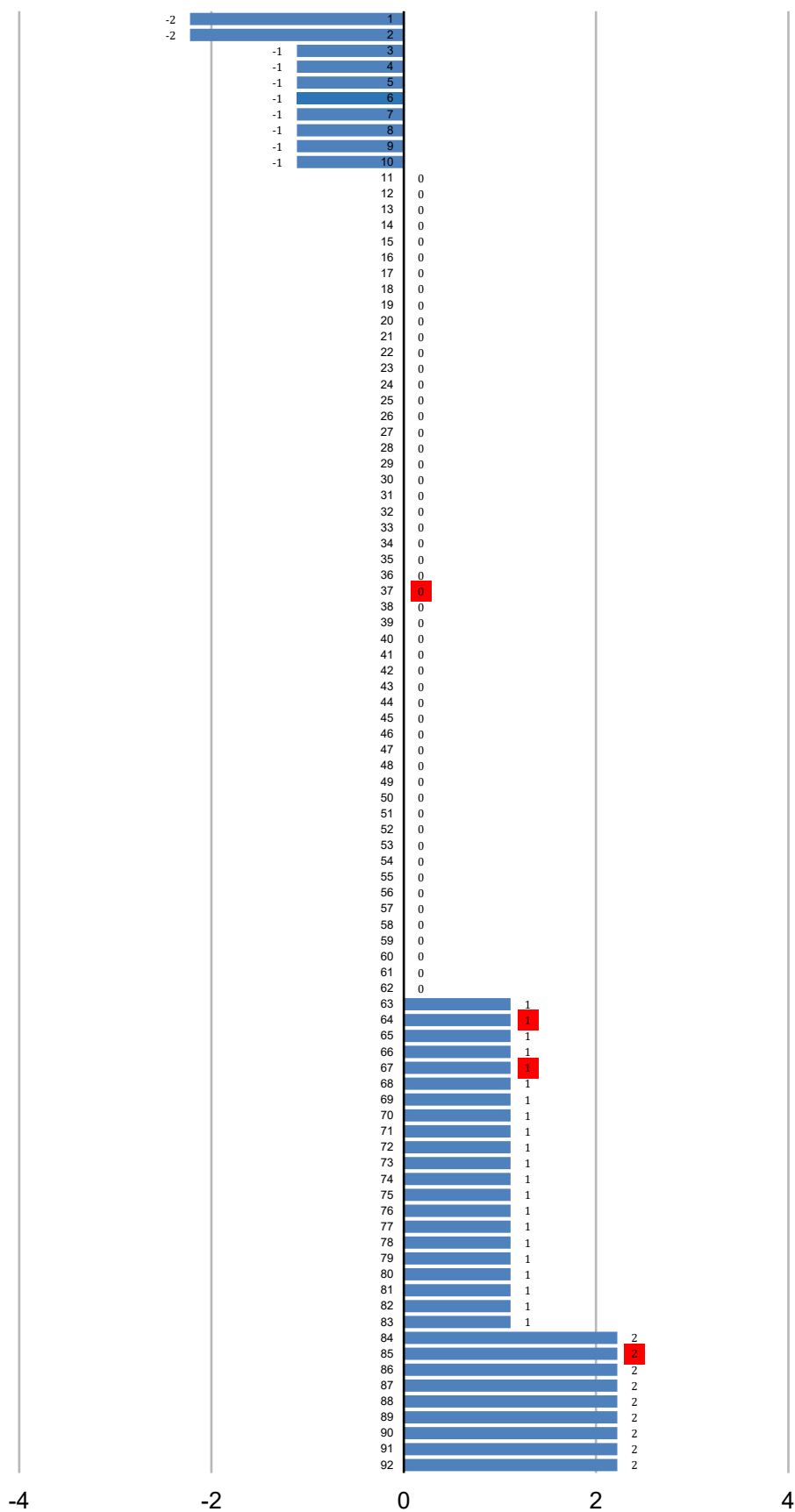


Рисунок 3.10 - Диаграмма «waterfall», отражающая изменение стадии рака простаты после гистологического исследования в основной группе

Частота восходящего изменения ISUP после получения результатов гистологического исследования удалённой простаты с семенными пузырьками статистически в сравнении с ISUP при биопсии простаты значимо не отличалась между исследованными группами: 22,8% против 30,4% в основной группе и контрольной группе соответственно. ISUP не менялся в 44,4% наблюдений в контрольной группе и 66,3% наблюдений в основной группе ($p = 0,073$). На Рисунке 3.11 и 3.12 представлены диаграммы типа «waterfall», на которых продемонстрирован характер изменения ISUP после получения результатов гистологического исследования. В том случае, если ISUP совпадал с дооперационной оценкой, наблюдение относилось к категории 0. При увеличении наблюдению присваивалась положительная оценка по разнице, на которые произошло повышение. При снижении наблюдению присваивалась отрицательная оценка по разнице, на которые произошло понижение. Наблюдение, где выявлены ПХК, на диаграммах отмечены красным. В основной группе отмечалась тенденция к менее выраженному повышению ISUP. Как видно на представленных диаграммах, в контрольной группе ПХК превалирует в наблюдениях, когда ISUP не мигрировал или мигрировал в сторону уменьшения, а в основной группе ПХК в двух наблюдениях ISUP не менялся и в двух наблюдениях мигрировал на 2 балла в сторону повышения.

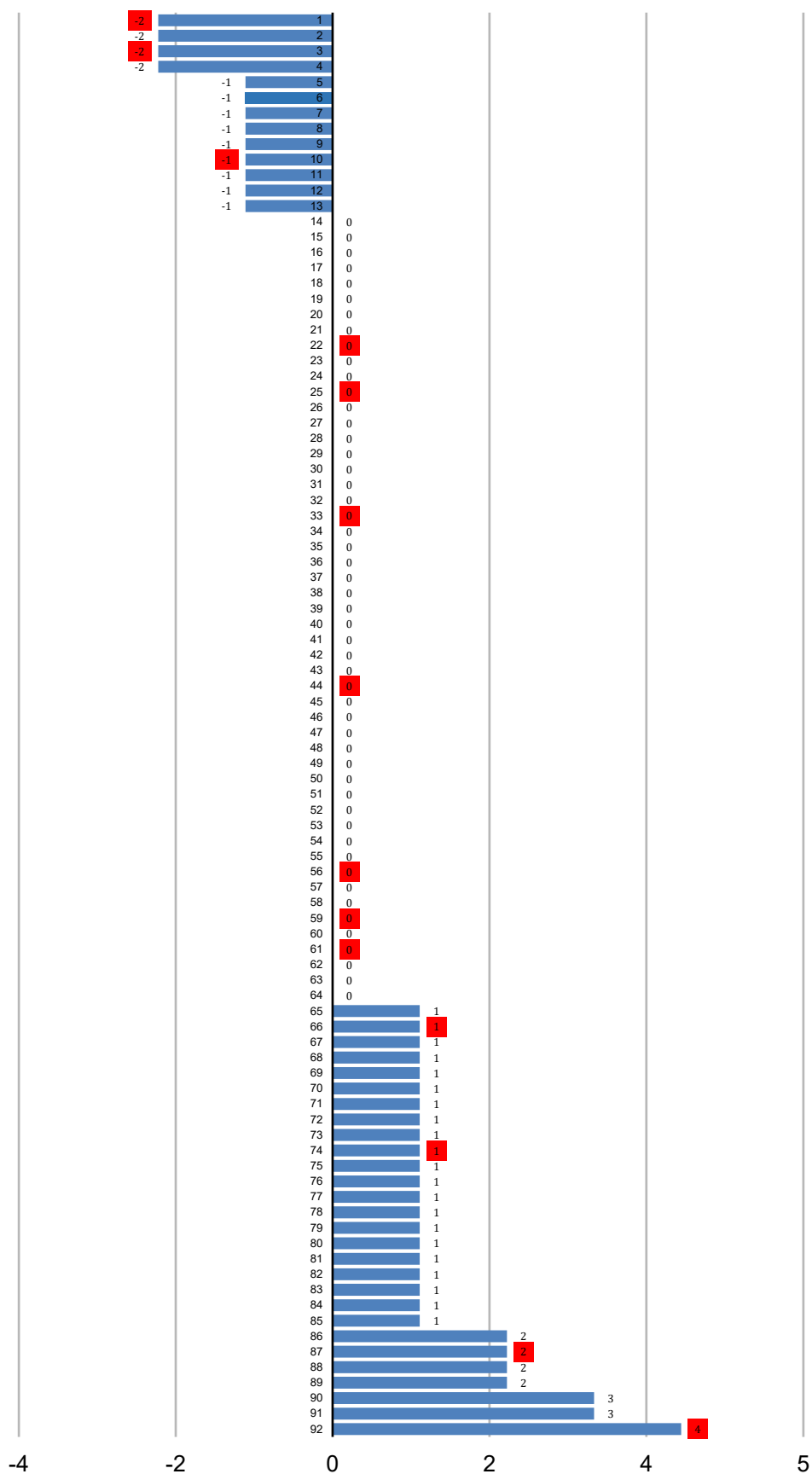


Рисунок 3.11 - Диаграмма «waterfall», отражающая изменение ISUP после гистологического исследования в контрольной группе

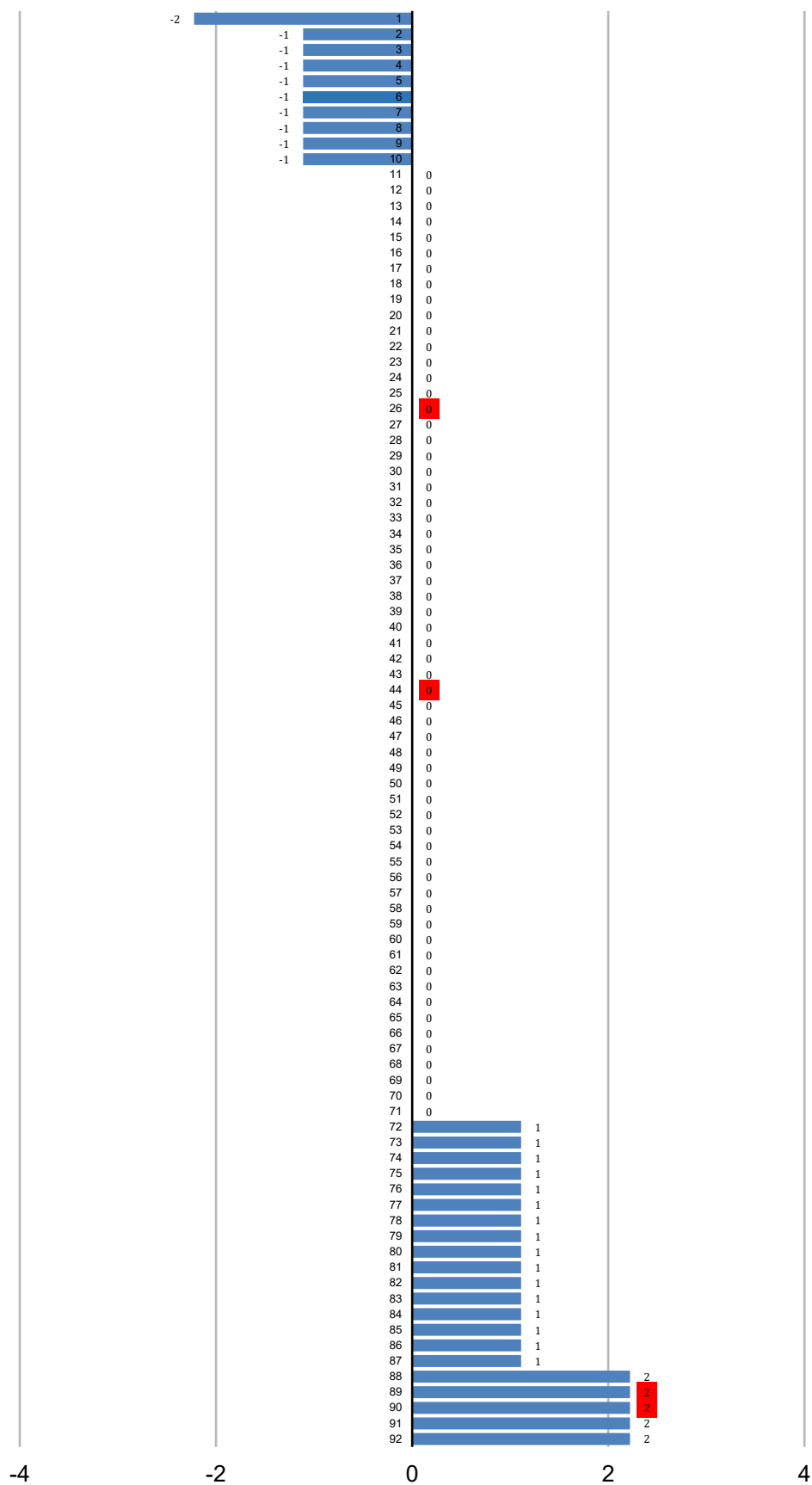


Рисунок 3.12 - Диаграмма «waterfall», отражающая изменение ISUP после гистологического исследования в основной группе

3.4 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края

3.4.1 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края после радикальной простатэктомии в общей выборке

Мы провели унивариатный анализ с целью поиска возможных предикторов ПХК. Результаты анализа среди категориальных переменных представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов ПХК среди категориальных переменных

Потенциальные предикторы ПХК	Вид статистического теста	p
Индекс коморбидности Чарлсона	тест хи-квадрат	0,49
Градация ISUP	тест хи-квадрат	0,088
Использование 3D-моделирования	точный тест Фишера (двусторонний)	0,023
Стадия сT	тест хи-квадрат	0,004
Группа риска по D'Amico	тест хи-квадрат	0,076
Тип операции (ЛПЭ или РАРП)	точный тест Фишера (двусторонний)	0,207
Нервосберегающая РПЭ	точный тест Фишера (односторонний)	0,077

Для оценки переменных с 3 и более категориями применялся тест хи-квадрат, для переменных с 2 категориями – точный тест Фишера. Для оценки влияния типа операции на частоту ПХК применялся двусторонний тест, исходя из предположения о равной безопасности РАРП и ЛПЭ. Для оценки влияния 3D-моделирования применялся также двусторонний тест, учитывая новизну применяемой методики. Для оценки влияния нервосбережения использовался односторонний тест, так как нервосберегающая методика выполнения РПЭ в принципе не может снизить частоту ПХК.

Статистически значимыми предикторами при унивариатном анализе оказались стадия сТ и применение методики 3D-моделирования для планирования РПЭ (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Значимые предикторы ПХК при унивариатном анализе

Предикторы ПХК	Категория	Частота ПХК
сТ	T1a	0 / 2 (0%)
	T1c	8 / 132 (44,4%)
	T2a	0 / 5 (0%)
	T2b	0 / 2 (0%)
	T2c	0 / 5 (0%)
	T3a	3 / 19 (16,7%)
	T3b	7 / 19 (38,9%)
3D-моделирование	нет	14 / 92 (15,2%)
	да	4 / 92 (4,3%)

В Таблице 3.7 показаны результаты унивариатного анализа для количественных переменных. Все они имели ненормальный характер распределения, что подтверждено с помощью теста Шапиро-Уилка, в связи с чем данные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Для оценки статистической значимости применялся U-тест Манна-Уитни. Значимые различия отмечались по уровню общего ПСА и ИМТ. Переменные, статистическая значимость которых была подтверждена в рамках унивариатного анализа, были использованы для постройки модели логистической регрессии для определения независимых предикторов ПХК. К ним были отнесены ИМТ, уровень ПСА, использование 3D-моделирования и клиническая стадия сТ.

Таблица 3.7 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов ПХК среди количественных переменных

Потенциальные предикторы ПХК	Пациенты с ПХК	Пациенты с отрицательным хирургическим краем	p
Возраст (в годах)	63,5 [6]	63 [9]	0,428
ИМТ (кг/м ²)	31,35 [7,1]	27,7 [4,8]	0,009
Уровень ПСА (нг/мл)	15 [25,2]	8,12 [6,9]	0,002
Объём простаты (см ³)	44,5 [24]	40 [24]	0,434

Результаты регрессионного анализа продемонстрированы в Таблице 3.8. Значимыми независимыми предикторами оказались уровень ПСА (ОВ = 1,058; 95% ДИ 1,012-1,105; p = 0,012) и применение методики 3D-моделирования (ОВ = 0,198; 95% ДИ 0,047-0,822; p = 0,026). Чем выше был уровень ПСА, тем выше была вероятность обнаружения ПХК. Использование 3D-моделирования при планировании РПЭ снижало вероятность такого исхода в 5 раз.

Таблица 3.8 – Результаты регрессионного анализа предикторов ПХК

Предикторы ПХК	ОВ	95% ДИ	p
ИМТ	1,125	0,997-1,269	0,056
Уровень ПСА	1,058	1,012-1,105	0,012
cT1a	–	–	0,403
cT1c	–	–	1,000
cT2a	–	–	1,000
cT2b	–	–	1,000
cT2c	–	–	1,000
cT3a	–	–	0,999
cT3b	–	–	0,999
3D-моделирование	0,198	0,047-0,822	0,026

3.4.2 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края после радикальной простатэктомии в контрольной группе

Результаты анализа среди категориальных переменных в контрольной группе представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов ПХК в контрольной группе среди категориальных переменных

Потенциальные предикторы ПХК	Вид статистического теста	p
Индекс коморбидности Чарлсона	тест хи-квадрат	0,687
Градация ISUP	тест хи-квадрат	0,048
Стадия cT	тест хи-квадрат	0,003
Группа риска по D'Amico	тест хи-квадрат	0,057
Тип операции (ЛПЭ или РАРП)	точный тест Фишера (двусторонний)	0,555
Нервосберегающая РПЭ	точный тест Фишера (односторонний)	0,048

Статистически значимыми предикторами при унивариатном анализе оказались градация по ISUP, стадия cT и использование нервосберегающей техники при РПЭ. Частота ПХК у пациентов в различных категориях, выделенных по вышеперечисленным показателям, продемонстрирована в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Значимые предикторы положительного хирургического края в контрольной группе при унивариатном анализе

Предикторы ПХК	Категория	Частота ПХК
Градация ISUP	ISUP 1	5 / 39 (12,8%)
	ISUP 2	4 / 33 (12,1%)
	ISUP 3	0 / 6 (0%)
	ISUP 4	2 / 9 (22,2%)

Продолжение Таблицы 3.10

Предикторы ПХК	Категория	Частота ПХК
Градация ISUP	ISUP 5	3 / 5 (60%)
cT	T1c	7 / 69 (10,1%)
	T2a	0 / 3 (0%)
	T2b	0 / 1 (0%)
	T2c	0 / 1 (0%)
	T3a	0 / 3 (0%)
	T3b	7 / 13 (53,8%)
Нервосберегающая РПЭ	нет	8 / 72 (11,1%)
	да	6 / 20 (30%)

В Таблице 3.11 показаны результаты унивариатного анализа для количественных переменных в контрольной группе. Данные, так же как и в Таблице 3.6, представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Сохранялись значимые различия по уровню ПСА и ИМТ.

Таблица 3.11 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов ПХК среди количественных переменных в контрольной группе

Потенциальные предикторы ПХК	Пациенты с ПХК	Пациенты с отрицательным хирургическим краем	p
Возраст (в годах)	64 [6]	61,5 [11]	0,227
ИМТ (кг/м ²)	31,6 [6,8]	27,8 [5,6]	0,023
Уровень ПСА (нг/мл)	15 [25,2]	8,07 [6,9]	0,004
Объём простаты (см ³)	44 [24]	38 [21]	0,370

Поиск статистически значимых различий проводился по тому же принципу, что и в общей выборке. Выявленные при унивариатном анализе категориальные и количественные переменные были включены в модель логистической регрессии (ИМТ, уровень ПСА, стадия cT, градация ISUP и использование нервосберегающей

техники при РПЭ). Результаты мультивариатного регрессионного анализа для контрольной группы представлены в Таблице 3.12. Самостоятельная ценность в рамках мультивариатного регрессионного анализа была подтверждена для стадии сТ3b (ОВ = 26,502; 95% ДИ 2,113-332,455; $p = 0,011$) и для использовании нервосберегающей техники при РПЭ (ОВ = 34,425; 95% ДИ 3,005-394,379; 0,004). Оба этих фактора значительно повышали риск положительного хирургического края.

Таблица 3.12 – Результаты регрессионного анализа предикторов ПХК в контрольной группе

Предикторы ПХК	ОВ	95% ДИ	p
ISUP 1	–	–	0,943
ISUP 2	0,874	0,143-5,354	0,884
ISUP 3	0,000	0,000	0,999
ISUP 4	2,267	0,128-40,133	0,577
ISUP 5	4,100	0,046-363,16	0,537
сТ1с	–	–	0,265
сТ2а	0,000	0,000	0,999
сТ2b	0,000	0,000	1,000
сТ2с	0,000	0,000	0,999
сТ3а	0,000	0,000	0,999
сТ3b	26,502	2,113-332,455	0,011
Нервосберегающая РПЭ	34,425	3,005-394,379	0,004
Уровень ПСА	1,078	0,960-1,210	0,202
ИМТ (кг/м ²)	1,000	0,818-1,224	0,996

3.4.3 Результаты поиска прогностических факторов положительного хирургического края после радикальной простатэктомии в группе 3D-моделирования

Результаты унивариатного анализа среди категориальных переменных в группе, где применялось 3D-моделирование, представлены в Таблице 3.13. Статистически значимых предикторов при этом анализе выявлено не было. Ни одна из переменных, оказавшихся значимой в общей выборке и контрольной группе, не подтвердила свой статус в изучаемой группе пациентов.

Таблица 3.13 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов ПХК в группе 3D-моделирования среди категориальных переменных

Потенциальные предикторы ПХК	Вид статистического теста	p
Индекс коморбидности Чарлсона	тест хи-квадрат	0,623
Градация ISUP	тест хи-квадрат	0,267
Стадия сТ	тест хи-квадрат	0,58
Группа риска по D'Amico	тест хи-квадрат	0,382
Тип операции (ЛПЭ или РАРП)	точный тест Фишера (двусторонний)	0,293
Нервосберегающая РПЭ	точный тест Фишера (односторонний)	0,538

В Таблице 3.14 представлены результаты унивариатного анализа потенциальных количественных предикторов ПХК в изучаемой группе.

Таблица 3.14 – Результаты унивариатного анализа потенциальных предикторов ПХК в группе 3D-моделирования среди количественных переменных

Потенциальные предикторы ПХК	Пациенты с ПХК	Пациенты с отрицательным хирургическим краем	p
Возраст (в годах)	62,5 [15]	64 [8]	0,919
ИМТ (кг/м ²)	29,1 [11,9]	27,45 [4,1]	0,624
Уровень ПСА (нг/мл)	14,1 [32,6]	8,15 [7,6]	0,258
Объём простаты (см ³)	44,5 [33]	41 [24]	0,904

Таким образом, при унивариатном анализе в группе пациентов, которым выполнялось 3D-моделирование для планирования радикальной простатэктомии, не было выявлено ни одного значимого параметра, позволяющего прогнозировать статус хирургического края. В связи с этим, мультивариатный регрессионный анализ внутри этой группы не выполнялся.

3.4.4 Создание прогностической логистической регрессионной модели для прогнозирования вероятности положительного хирургического края после РПЭ

На основании данных наблюдения 184 пациентов была построена прогностическая логистическая регрессионная модель, включающая четыре статистически значимых предиктора:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(6,297 - 1,566x_1 + 0,063x_2 + 0,113x_3 + 1,126x_4)}}$$

где

p – вероятность наличия положительного хирургического края,

x_1 - 3D-моделирование предстательной железы (0 – нет; 1 - да);

x_2 – ПСА, нг/мл;

x_3 – ISUP до операции;

x_4 – данные мпМРТ, от 1 до 4 (1 – нет прорастания, 2 – прорастание в капсулу, 3 – прорастание в семенные пузырьки, 4 – прорастание в перипростатическую клетчатку);

e – основание натурального логарифма (2,72).

Модель является статистически значимой ($\chi^2=32,234$; $p<0,001$) и согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву - $\chi^2=10,452$; $p=0,235$). На седьмом шаге построения модель характеризуется следующими параметрами, представленными в Таблице 3.15. В логистическую регрессионную модель оценки статистически значимых предикторов ПХК после РПЭ вошли 4 наиболее прогностически значимых фактора. Предиктором, снижающим вероятность

положительного хирургического края, является проведение 3D моделирования перед операцией (OR=0,209, ДИ95% [0,053-0,818], p=0,025). Три предиктора повышают вероятность появления положительного хирургического края после оперативного лечения рака простаты: уровень ПСА до операции (OR=1,065, ДИ95% [1,021-1,111], p=0,003), ISUP до операции (OR=1,119, ДИ95% [1,007-1,244], p=0,037), проращение опухоли по данным мпМРТ (OR=3,085, ДИ95% [1,519-6,265], p=0,002). Данные представлены на Рисунке 3.13.

Таблица 3.15 - Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования ПХК после РПЭ

№	Предикторы	b	±m	χ^2 Вальда	p	OR	95% ДИ для OR	
							Нижняя	Верхняя
1.	3D-моделирование	-1,566	0,697	5,051	0,025	0,209	0,053	0,818
2.	ПСА, (нг/мл)	0,063	0,022	8,643	0,003	1,065	1,021	1,111
3.	ISUP до операции	0,113	0,054	4,361	0,037	1,119	1,007	1,244
4.	Данные мпМРТ	1,126	0,362	9,708	0,002	3,085	1,519	6,265
5.	Константа	-6,297	1,458	18,644	<0,001			

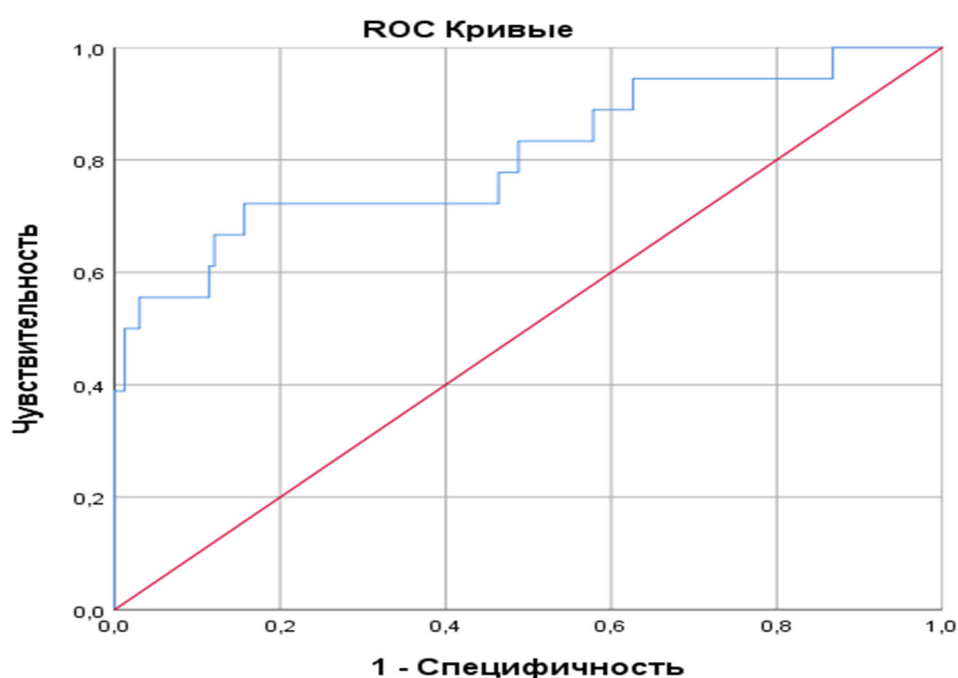


Рисунок 3.13 - ROC-кривая прогнозирования ПХК после РПЭ

Для данной модели коэффициент детерминации (R^2) составил 0,340, что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами дисперсии переменной отклика на 34,0%. При этом модель на 100% правильно предсказывает отрицательный хирургический край после хирургического лечения РПЖ. Чувствительность модели в плане предсказания ПХК составила 27,8%. Общий процент корректных предсказаний достигает 92,9%.

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,807 \pm 0,065$ (ДИ 95% 0,680-0,935; $p < 0,001$), что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели.

Таким образом, получена высокоспецифичная прогностическая модель, основанная на использовании четырех параметров, в рамках которой существенным фактором, понижающим вероятность обнаружения ПХК является 3D-моделирование предстательной железы. К числу факторов, повышающих вероятность положительного хирургического края, относятся значение ISUP до операции, уровень ПСА до операции, данные мпМРТ.

Рассмотрим клинический пример №1.

Пациент А., 64 лет.

Диагноз: рак предстательной железы T3aNoMo ISUP 3. Гиперплазия простаты I ст. Киста левой почки.

Клинические проявления заболевания: учащенное мочеиспускание вялой струей, ночная поллакиурия до 2-3 раз.

Краткие данные анамнеза: в ноябре 2020 года при плановом обследовании выявлен рост уровня общего ПСА до 12,87 нг/мл, при ТРУЗИ были выявлены гипоехогенные участки в периферической зоне простаты. При мпМРТ органов малого таза с контрастированием определяются участки PI-RADS 4 балла. В декабре 2020 г. выполнена трансперинеальная систематическая биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение №9833: ацинарная аденокарцинома 4+3=7б по Глиссону, ISUP 3. Поражены 6 из 33 биоптатов. На Рисунке 3.14 отражена схема проведенной трансперинеальной систематической

биопсии предстательной железы (красными точками отмечена локализация места забора биоптата, обведенные точки – биоптаты где выявлена аденокарцинома простаты).

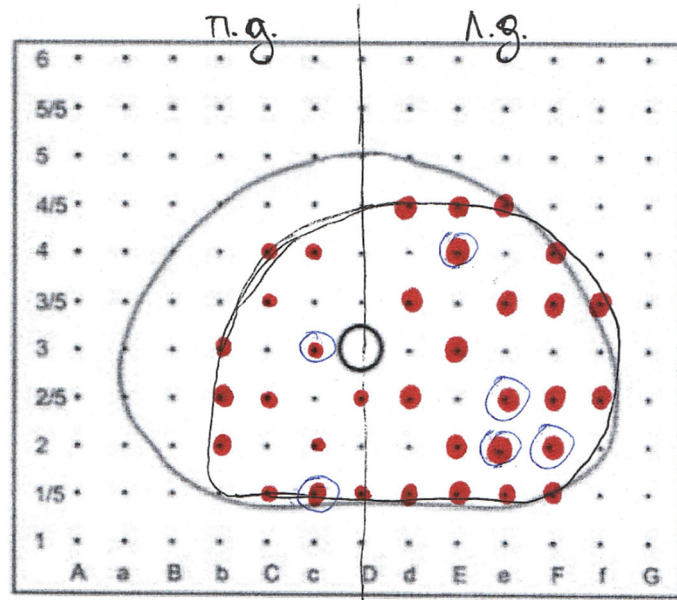


Рисунок 3.14 – Схема проведенной трансперинеальной систематической биопсии предстательной железы. Красные точки – биоптаты, красные обведенные точки – положительные биоптаты

Анализы крови и мочи без отклонений от нормы.

При УЗИ правая почка размерами 11,2 x 4,8 см, с четкими ровными контурами, паренхима однородная толщиной до 2,0 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено. Подвижность почки в пределах нормы. Левая почка размерами 10,7 x 5,2 см, с четкими ровными контурами, паренхима однородная толщиной до 1,9 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено. В проекции синуса определяется анэхогенная структура диаметром до 1,2 см (простая киста). Подвижность почки в пределах нормы. Мочевой пузырь с четкими ровными контурами, содержимое анэхогенное. Предстательная железа (трансабдоминально) с четкими ровными контурами, неоднородной эхоструктуры, объемом до 35 см. куб, не вдается в просвет мочевого пузыря. Остаточной мочи около 35 мл.

При урофлоуметрии: Q_{max} – 17,9 мл/сек.; Q_{avg} – 10,9 мл/сек. при объеме мочеиспускания 312 мл.

При мпМРТ органов малого таза с контрастным усилением: предстательная железа правильной формы, размерами (билатеральный x вентродорзальный x краниокаудальный) 47x37x46мм, зональная дифференцировка сохранена, в центральных отделах определяются узлы фиброзно-железистой гиперплазии, на этом фоне в заднемедиальном и заднелатеральном сегментах периферической зоны слева определяется участок рестрикции диффузии размером 11x10x12мм, вовлекающий капсулу железы, справа в симметричной области определяется фиброз. Область нейроваскулярного пучка справа свободна. Дорзальный венозный комплекс размером 19x6ммx26мм. Длина мембранозного отдела уретры 15мм. Устья семенных пузырьков свободны. Семенные пузырьки структурно не изменены. Мочевой пузырь заполнен достаточно, имеет четкие наружные контуры и нормальную толщину стенок. Нижние отделы мочеточников не расширены. Визуализируемые части толстой кишки (сигмовидной и прямой) - без особенностей, с отсутствием признаков утолщения стенок и объемных образований. Параректальная клетчатка не инфильтрирована, седалищно-прямокишечная ямка без особенностей. Жировая клетчатка, мышцы, мягкие ткани полости малого таза не инфильтрированы, подвздошные сосуды не изменены, лимфатические узлы не увеличены. Очагов атипичного накопления контрастного препарата не выявлено. В костях таза на исследованном уровне на фоне дистрофических изменений деструктивные изменения не обнаружены, крестцово-подвздошные и лонное сочленения, головки бедренных костей - без особенностей. Заключение: МР-картина соответствует susp. изменениям предстательной железы (очаг в периферической зоне слева PI-RADS - 4). Данные представлены на Рисунке 3.15.

При остеосцинтиграфии: достоверных признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено.

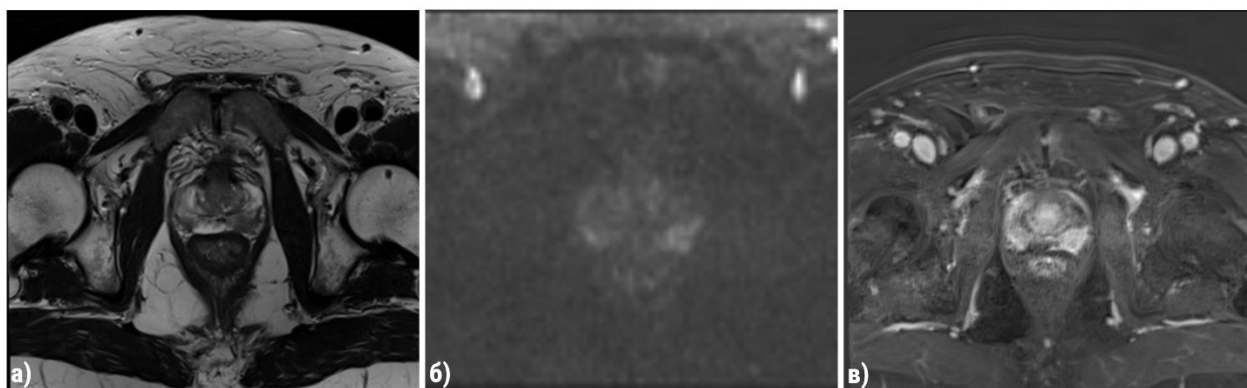


Рисунок 3.15 – мпМРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: (а) T2-ВИ в поперечной плоскости; (б) ДВИ в поперечной плоскости; (в) ADC карта в поперечной плоскости;

На основании данных мпМРТ построена 3D-виртуальная модель предстательной железы и окружающих структур. Выполненная виртуальная 3D-модель отражает как индивидуальные анатомические особенности, так и расположение подозрительного очага по данным мпМРТ. Из представленных изображений на Рисунке 3.16 и Рисунке 3.17 следует отметить наглядную визуализацию четкой локализации зоны подозрительной на экстрапростатическое распространение РПЖ, а так-же локализацию положительных биопсийных столбиков согласно данным трансперинеальной систематической биопсии предстательной железы.

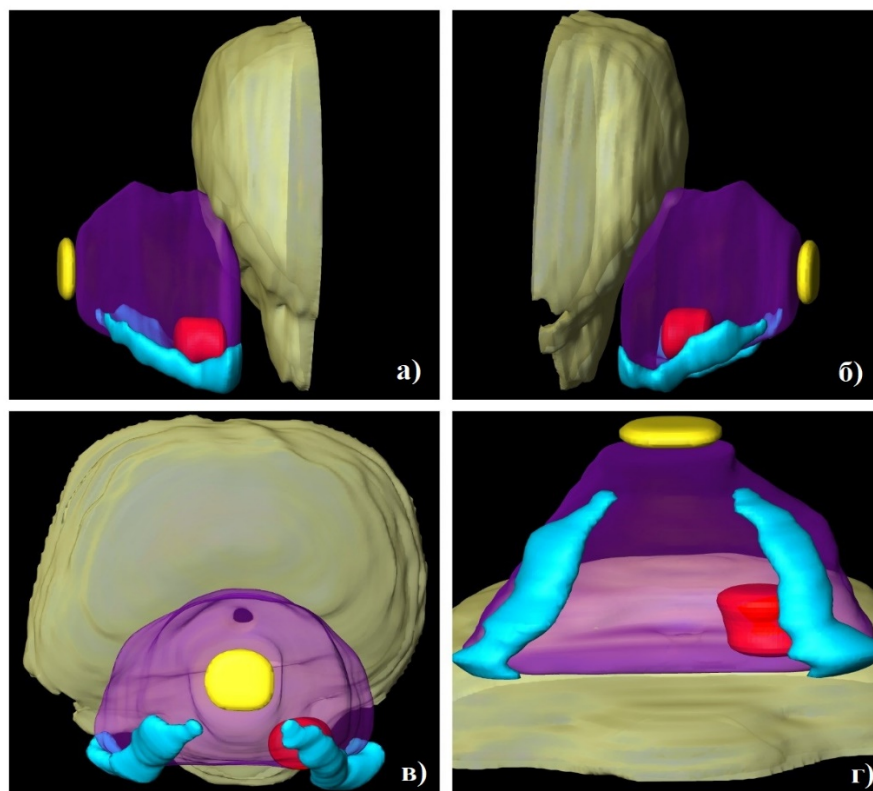


Рисунок 3.16 – 3D-виртуальная индивидуальная модель предстательной железы и окружающих структур, контура предстательной железы (фиолетовый), детрузора (бледно-жёлтый), наружного сфинктера уретры (ярко-желтый), подозрительного очага PI-RADS – 4 (красный) и сосудисто-нервных пучков (голубой); а) вид слева; б) вид справа; в) вид спереди; г) вид снизу

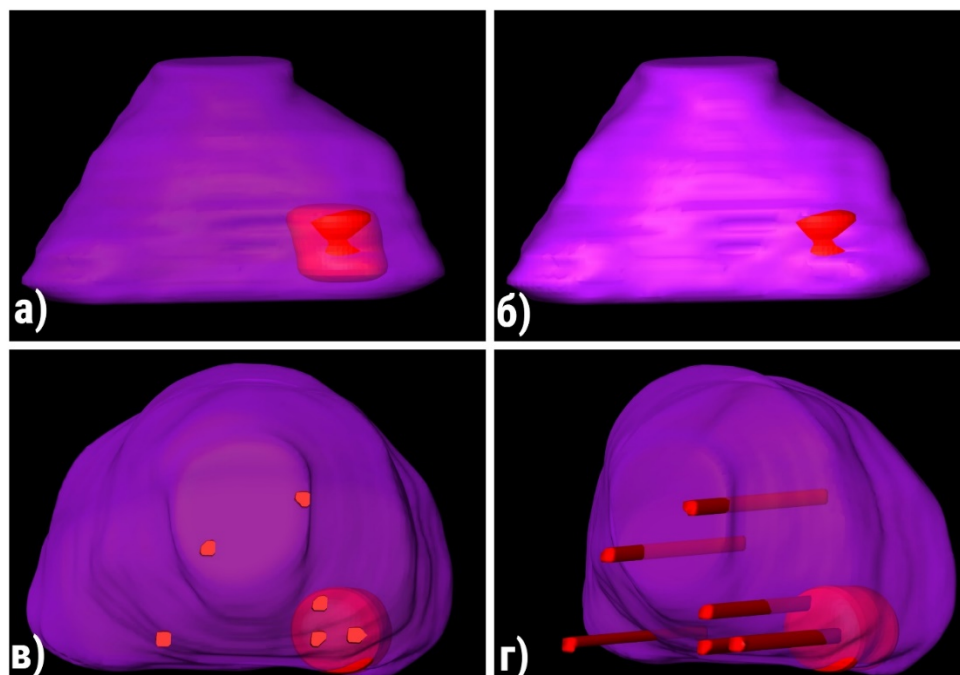


Рисунок 3.17 – 3D-виртуальная модель предстательной железы; (а-б) локализация очага PI-RADS – 4 (красный) и участка подозрительного на экстрапростатическое распространение рака простаты; (в-г) локализация положительных биоптатов

Таким образом, у пациента выявлен местнораспространенный рак простаты высокого риска рецидива. Выбранным методом хирургического лечения стала радикальная робот-ассистированная простатвезикулэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией. Операция выполнена в режиме дополненной реальности благодаря функции TilePro на системе Davinci Si, как отражено на Рисунке 3.18.

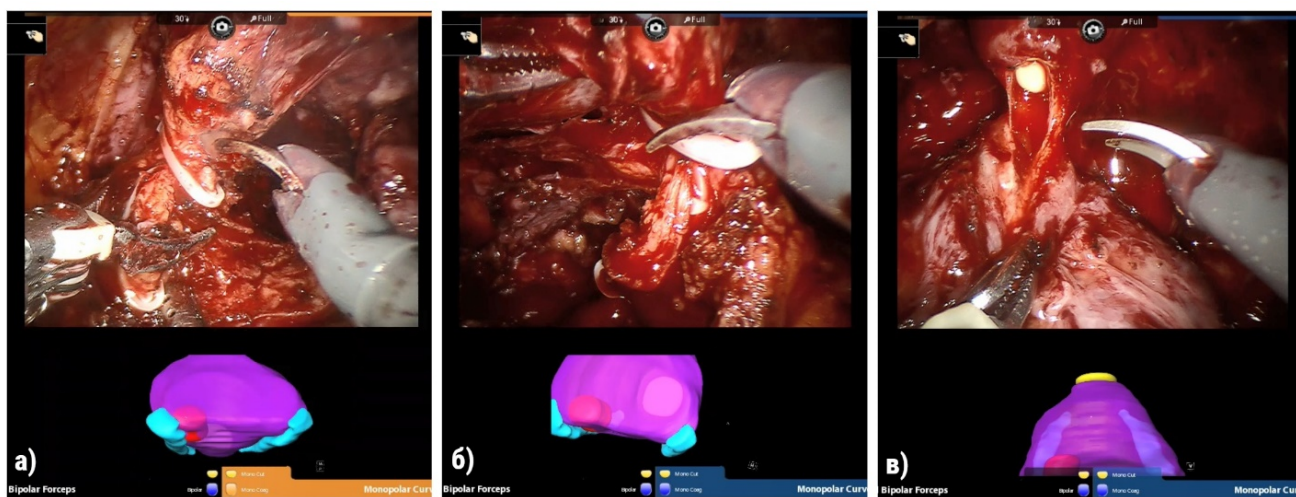


Рисунок 3.18 – Этап радикальной робот-ассистированной простатвезикулэктомии в режиме дополненной реальности: (а) пересечение левой ножки предстательной железы; (б) пересечение правой ножки предстательной железы; (в) пересечение уретры на уровне апекса предстательной железы.

Предстательная железа выделена экстрафасциально с двух сторон. Слева, в области вероятного экстракапсулярного распространения, благодаря режиму дополненной реальности сосудисто-нервный пучок отсечен с максимальным отдалением от капсулы простаты. После простатэктомии выполнена задняя реконструкция по Рокко (восстановление фасции Денонвилье) и после наложения непрерывного уретро-везикального анастомоза выполнена передняя реконструкция (подшивание передней стенки детрузора в области уретровезикального анастомоза к остаткам лонно-простатичнских связок и к остаткам дорсального венозного комплекса) Техника тотальной реконструкции выполнялась по методике, описанной в статье Безрукова Е.А. и соавторов [16]. Время операции составило 235 мин. Осложнений во время операции и в

послеоперационном периоде не зарегистрировано. Уретральный катетер удален после ретроградной цистографии на 3-и сутки. Мочеиспускание восстановилось в полном объеме. Полная континенция наступила через 3 недели.

При гистологическом исследовании: в апикальном крае резекции опухолевого роста не обнаружено. Базис без онкопатологии. В левой доле от нижней до верхней трети определяются очаги роста ацинарной аденокарциномы под капсулой (до 4x1,5x1,0см). Опухоль прорастает псевдокапсулу железы с микроочагами начала инвазии в клетчатку. Отмечается периваскулярная и периневральная инфильтрация. Клиренс неизмененных тканей около 0,3 см от маркировочного окрашивания. Семенные пузырьки слева без опухолевого роста. В правой доле на фоне железистой и стромальной гиперплазии в нижней 1/2 железы имеются участки роста ацинарной аденокарциномы преимущественно железистого строения. Семенные пузырьки справа без опухолевого роста. В 16 выявленных подвздошно-обтураторных лимфоузлах метастазов не обнаружено (гистиоцитоз, липоматоз стромы). Заключение: ацинарная аденокарцинома предстательной железы 8 баллов по Глисону (3+5) с периваскулярной и периневральной инфильтрацией, прорастанием псевдокапсулы железы, началом инвазии в клетчатку, без метастазов в подвздошно-обтураторные лимфоузлы. Отрицательные апикальный, базальный, нижнелатеральный края резекции (Рисунок 3.19).

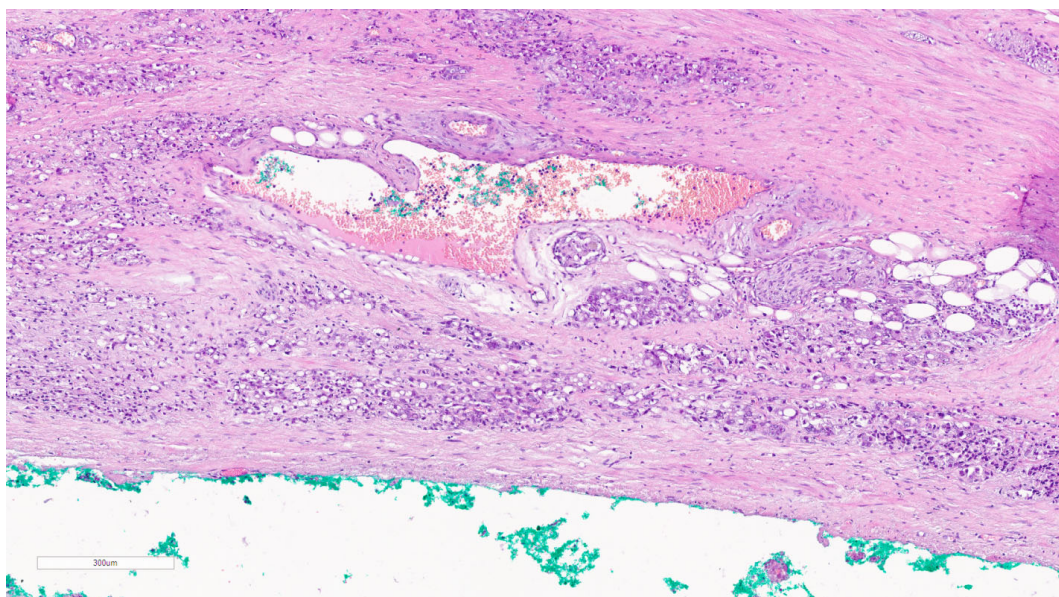


Рисунок 3.19 - Стеклопрепарат пациента А

Рассмотрим клинический пример №2

Пациент З., 59 лет.

Диагноз: рак предстательной железы T1cNoMo ISUP 1. Гиперплазия простаты I ст.

Клинические проявления заболевания: отсутствуют.

Краткие данные анамнеза: в сентябре 2020 года при плановом обследовании выявлен рост уровня общего ПСА до 5 нг/мл. В сентябре 2020 г. выполнена трансректальная систематическая биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение №92990: ацинарная аденокарцинома 3+3=6 по Глиссону, ISUP 1. Поражены 3 из 12 биоптатов. При мпМРТ органов малого таза с контрастированием в транзитной зоне определяется очаг PI-RADS 3 балла. Госпитализирован для обследования и лечения.

Анализ крови и мочи без отклонений от нормы.

При УЗИ правая почка размерами 11,6 x 4,9 см., с четкими ровными контурами, паренхима однородная толщиной до 2,0 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено. Подвижность почки в пределах нормы. Левая почка размерами 11,7 x 5,2 см., с четкими ровными контурами, паренхима однородная толщиной до 2,0 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено. Подвижность почки в пределах нормы. Мочевой пузырь с четкими ровными контурами, содержимое анэхогенное. Предстательная железа (трансабдоминально): с четкими ровными контурами, неоднородной эхоструктуры, объемом до 30 см. куб, не вдается в просвет мочевого пузыря. Остаточной мочи нет.

При урофлоуметрии: Q_{max} – 7,5 мл/сек; Q_{avg} – 3,1 мл/сек при объеме мочеиспускания 192,1мл.

При мпМРТ органов малого таза с контрастным усилением: мочевой пузырь с четкими контурами, с однородным жидкостным содержимым. Стенки расправлены умеренно, без видимых участков патологического утолщения и накопления контрастного препарата. Мочеточники на уровне исследования не расширены. Предстательная железа обычной формы, увеличена в размерах: переднезадний -

около 47мм, вертикальный - 60мм, поперечный - 62мм (объем 91 см.куб). Зональная анатомия прослеживается отчетливо. Отмечаются признаки гиперплазии переходной зоны, с преобладанием железистого компонента; объем гиперплазированной ткани около 52 см.куб. Патологический процесс сильнее выражен в левой доле; прослеживается правосторонняя девиация простатического отдела мочеиспускательного канала. Имеется деформация шейки мочевого пузыря, у основания левой доли- дна мочевого пузыря. Отмечается также деформация центральной зоны и краниальных отделов периферической; хирургическая капсула волнистая - толщиной до 2,2мм. В пределах транзиторной зоны визуализируются многочисленные инкапсулированные узлы (PI-RADS 2), наиболее крупный в левой доле - 24x22мм. Кпереди от указанного узла, в передненаружных отделах переднего сектора транзиторной зоны левой доли, просматривается участок (9,5x3,5мм) умеренного, гетерогенного снижения МР- сигнала на T2 изображениях (PI-RADS 3). Менее очерченные очаги слабо гипоинтенсивного сигнала на T2-ВИ визуализируются в заднемедиальных (7мм) и латеральных (до 6мм) отделах заднего сектора транзиторной зоны левой доли. Сигнал от периферической зоны умеренно неравномерно снижен в задне-медиальном, переднем секторах левой доли и в задне-медиальных и латеральных секторах правой доли. Очагов, с признаками истинного ограничения диффузии и раннего (патологического) накопления контрастного препарата (Гадовист) не выявлено. Отмечается отсроченное, диффузное накопление контраста в периферической зоне правой доли. Изменения более характерны для хронического простатита. Капсула железы дифференцируется отчетливо - не накапливает контраст. Парапростатическая клетчатка однородная. Ширина вен парапростатического венозного сплетения до 3,5мм, дорсального венозного комплекса - 8мм (верхняя граница нормы). Сосудисто- нервные пучки симметричны. Семенные пузырьки расположены обычно, не увеличены, содержимое однородное. Ректосигмоидный отдел толстой кишки без видимых патологических изменений, не исключается наличие геморроидальных узлов. В области исследования увеличенных лимфатических узлов и видимой костно- деструктивной патологии не обнаружено. Неоднородный

сигнал от каудальных отделов левой малой ягодичной мышцы. Заключение: МР-признаки гиперплазии переходной зоны предстательной железы на фоне простатита. Очагов с признаками достоверного неопластического поражения железы не обнаружено; участки измененного сигнала в пределах транзитной зоны левой доли, требующие динамического наблюдения. Исследование представлено на Рисунке 3.20.

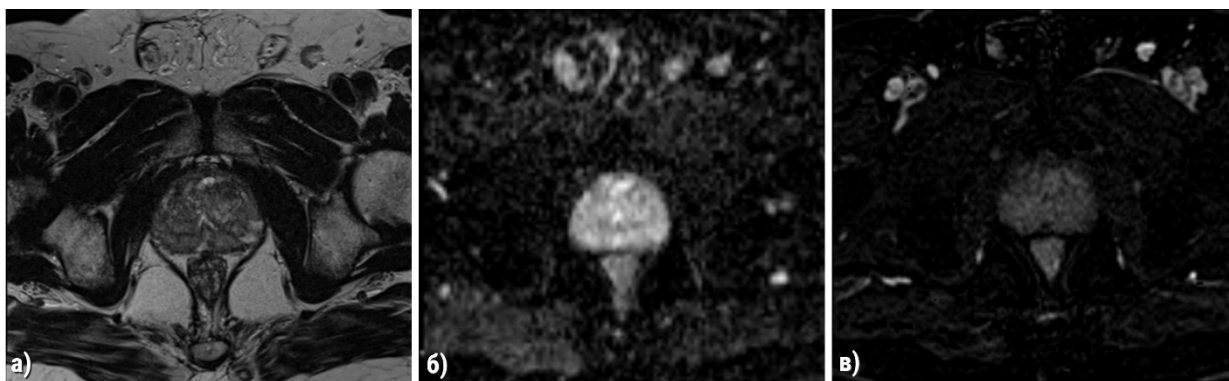


Рисунок 3.20 – мпМРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: (а) T2-ВИ в поперечной плоскости; (б) ДВИ в поперечной плоскости; (в) ADC карта в поперечной плоскости

Таким образом, у пациента выявлен локализованный рак простаты низкого риска рецидива. Выбранном методом лечения стала радикальная лапароскопическая простатвезикулэктомия. Пациент был распределен в группу без 3D-моделирования с вязи с большим шагом срезов мпМРТ. Учитывая возраст пациента 59 лет, а так-же данные МИЭФ-5 (13 баллов) РПЭ выполнена без нервосбережения. На Рисунке 3.21 отражено выделение предстательной железы экстрафасциально с двух сторон. В ходе РАРП выполнена задняя реконструкция по Рокко (восстановление фасции Денонвилье) и после наложения непрерывного уретро-везикального анастомоза выполнена передняя реконструкция. Время операции составило 75 мин. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не зарегистрировано. Уретральный катетер удален после ретроградной цистографии на 5-и сутки. Мочеиспускание восстановилось в полном объеме, пациент отметил незначительное подтекание мочи при перемене положения тела.

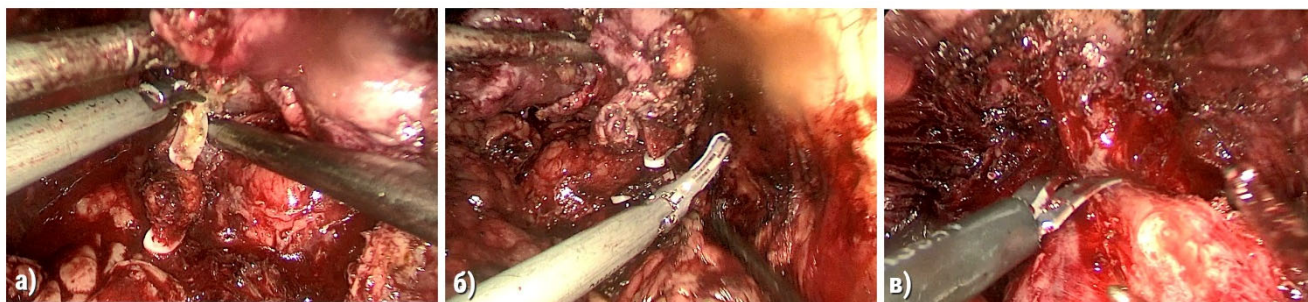


Рисунок 3.21 – Этап радикальной лапароскопической простатвезикулэктомии: (а) пересечение левой ножки предстательной железы; (б) пересечение правой ножки предстательной железы; (в) пересечение уретры на уровне апекса предстательной железы

При гистологическом исследовании: в апикальном крае резекции определяется рост ацинарной аденокарциномы железистого строения, с участком на протяжении 0,5см, располагающимся в зоне маркировочного окрашивания (положительный край). Базис без онкопатологии. В правой доле на фоне смешанной гиперплазии имеются небольшие очаги роста ацинарной аденокарциномы с микроочагом инвазии в псевдокапсулу железы на 2/3 толщины слоя. Семенные пузырьки справа без опухолевого роста. В левой доле на протяжении 2х2х0,3см отмечаются разрастания ацинарной аденокарциномы, представленной железами различных размеров и формы с глубокой инвазией в псевдокапсулу железы, периваскулярной и периневральной инфильтрацией. Семенные пузырьки слева без опухолевого роста. Заключение: ацинарная аденокарцинома предстательной железы 6 баллов по Глиссону 3+3 с периваскулярной и периневральной инфильтрацией, глубокой инвазией в псевдокапсулу железы (Рисунок 3.22). Положительный апикальный край резекции. Отрицательные базальный и нижнелатеральные края резекции.

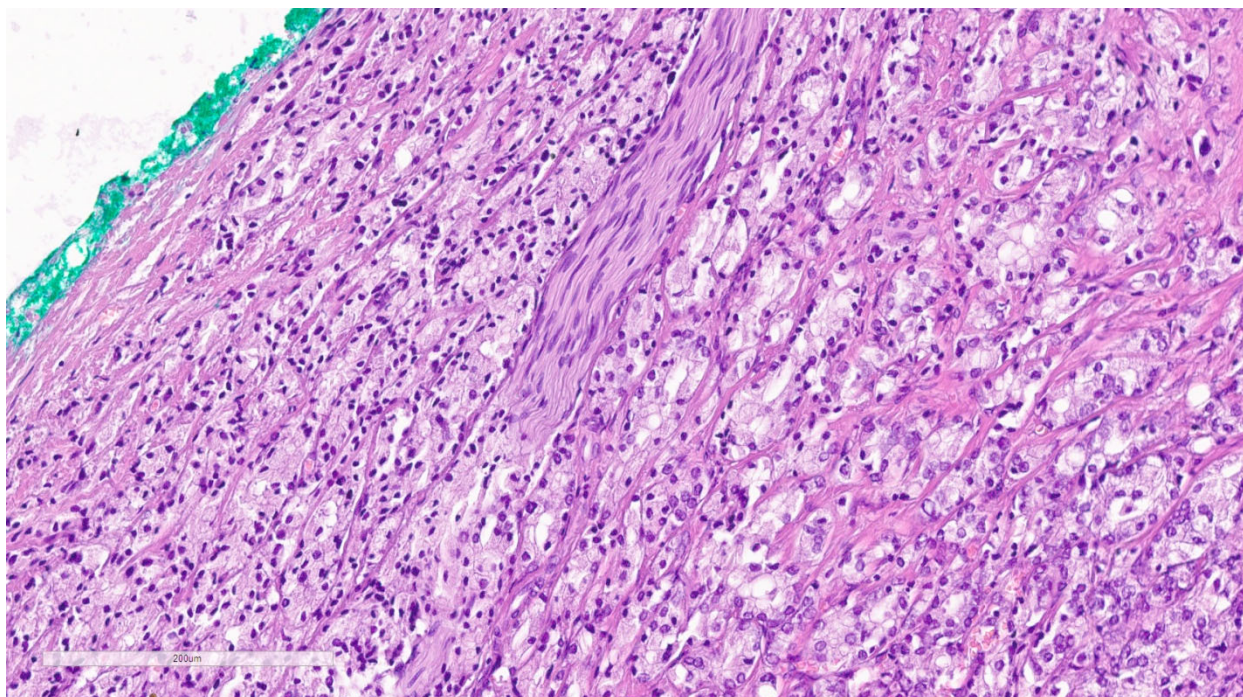


Рисунок 3.22 - Стеклопрепарат пациента 3

Таким образом, в данных клинических наблюдениях продемонстрирована возможность выполнения РПЭ с 3D-моделированием. Использование 3D-модели для предоперационного планирования и интраоперационной навигации предоставляет хирургу более понятную информацию касательно локализации подозрительных очагов и положительных биоптатов, тем самым снижая риск положительного хирургического края.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая тот факт, что хирурги по сей день не удовлетворены результатами хирургического лечения (ЛПЭ и РАРП) пациентов с РПЖ, нас сподвигло разработать методику визуализации предстательной железы и окружающих структур на основе данных мпМРТ. Идея, с которой началась работа, заключалась в том что молодым хирургам сложно представить нормальную анатомию предстательной железы, еще более сложно оценить индивидуальные особенности строения простаты и окружающих структур [17]. С одной стороны, существует огромная вариабельность форм, размеров, строения апикальной части предстательной железы, строения основания предстательной железы особенно при наличии средней доли, расположение и степень прилегания сосудисто-нервных пучков к предстательной железе. С другой стороны характеристики онкологического процесса в предстательной железе очень различаются (поражение правой/левой/обеих долей простаты, наличие подозрительного очага в периферической/транзиторной зоне, оценка подозрительного очага по PI-RADS, врастание подозрительного очага в капсулу/за пределы капсулы/в семенные пузырьки, количество положительных биоптатов и их локализация) и играют ключевую роль особенно при планировании нервосберегающей и анатомо-сберегающей РАРП. Наиболее информативное исследование малого таза с хорошей визуализацией предстательной железы и окружающих структур является мпМРТ, ее данные стали основной для построения трехмерных изображений.

Среди множества программных обеспечений для построения трехмерной модели нами выбрана программа Amira от компании Visage Imaging поскольку она обширно применяется нами в практике при планировании оперативного пособия по поводу опухоли почки, так-же поскольку она обладает достаточным арсеналом инструментов и утилит для выполнения 3D-построения.

Наим были подобраны параметры мпМРТ для выполнения трехмерного моделирования: исследование с контрастным усилением на томографах с индукцией 1,5 Т. Для создания 3D-модели предстательной железы и окружающих

структур необходимы следующие серии снимков мпМРТ: T2-ВИ в поперечной плоскости с толщиной срезов 2,5-3,0 мм; T2-ВИ в сагиттальной плоскости с толщиной срезов 3,0 мм; T2-ВИ во фронтальной плоскости с толщиной срезов 3,0 мм; ДВИ в поперечной плоскости; ИКД в поперечной плоскости.

Нами была разработана методика построения 3D-модели предстательной железы и окружающих структур: контурирование предстательной железы в поперечной плоскости на T2-ВИ; контурирование детрузора и полости мочевого пузыря в поперечной плоскости на T2-ВИ; контурирование интрамурального отдела мочеточников; контурирование наружного сфинктера уретры; контурирование семенных пузырьков; контурирование сосудисто-нервного пучка; контурирование подозрительных участков с PI-RADS ≥ 3 ; совмещение биопсийной карты с 3D-моделью предстательной железы [17].

Пациенты (n=184) были набраны проспективно и разделены на 2 равные группы, сопоставимые по возрасту, клинической стадии cT и cN, уровня общего ПСА, градацией по ISUP, степени онкологического риска по D'Amico (p= 0,078 - 0,66). Средний возраст составил 62,46 ($\pm 7,1$) [41-79] лет. Большинство случаев (78,2%) относились к локализованным формам РПЖ. Так-же большинство случаев (73,4%) относились к ISUP 1-2. Группы были сопоставимы по характеру проведенного хирургического лечения, во всей выборке выполнено 68 ЛПЭ и 116 РАРП (p = 0,760) [17].

При анализе данных мпМРТ между группами было отмечено что в обеих группах преобладали случаи, когда при мпМРТ не определялось врастание опухоли в капсулу предстательной железы (81,5% и 77,2% соответственно). В основной группе в 3,8 раз больше наблюдений, когда при мпМРТ выявлялось врастание опухоли в капсулу предстательной железы (16,3%, p=0,011), в контрольной группе в 2 раза больше наблюдений с прорастанием опухоли в семенные пузырьки (14,1%), однако данное различие статистически не значимое (p=0,093). Мы выявили значимые различия при оценке PI-RADS с преобладанием PI-RADS 2 в контрольной группе и PI-RADS 4 в основной группе, однако если

учитывать, что все случаи с верифицированным РПЖ и значимый PI-RADS 3 и выше то различий между группами не выявлено ($p=0,784$).

В периоперационном периоде нами оценивалось влияние 3D моделирования на длительность оперативного пособия. Учитывая, что длительность ЛПЭ и РАРП отличается в виду технических особенностей операций основная и контрольная группы были разделены на подгруппы. Так-же мы разделили пациентов на подгруппы исходя из особенностей операции (с/без нервосбережения, с/без ТЛАЭ), статистически значимых различий между группами и подгруппами не найдено ($p=0,405 - 0,492$). Средняя продолжительность ЛПЭ в общей выборке составило $122,7 \pm 28,5$ [70-150] минут, средняя продолжительность РАРП в общей выборке составило $137,5 \pm 34,8$ [75-160] минут. Таким образом выявлено что наличие 3D моделирования предстательной железы при планировании оперативного пособия (ЛПЭ и РАРП) не влияет на продолжительность операции, что соотносится с данными мировой литературы [17; 29; 91].

В периоперационном периоде нами оценивалось влияние 3D моделирования на объем интраоперационной кровопотери. Статистически достоверных различий между группами не найдено ($p= 0,159$) В контрольной группе средний объем кровопотери составил $146,1 \pm 110,9$ мл [100-500мл], в основной группе средний объем кровопотери составил $125,6 \pm 106,7$ мл [50-600]. Таким образом выявлено что наличие 3D моделирования предстательной железы при планировании оперативного пособия (ЛПЭ и РАРП) не влияет на объем кровопотери, что соответствует с данными мировой литературы [17; 29; 91].

Основным направлением для исследования влияния разработанного метода 3D-моделирования предстательной железы стало гистологическое исследование. Нами было выявлено значимое снижение частота ПХК в основной группе. В контрольной группе частота положительного хирургического края составила 15,2%, а в основной группе (использование 3D виртуальной модели для предоперационного планирования РПЭ) – 4,3%. Это различие было статистически значимым ($p = 0,023$ - двусторонний точный тест Фишера). Корреляций между основными характеристиками онкологического процесса и более низкой частотой ПХК в

основной группе не выявлено, частота местно-распространённых случаев РПЖ, частота высоко риска РПЖ по D'Amico, уровень общего ПСА, между группами не отличался. Так-же группы значимо не отличались по особенностям хода оперативного пособия, которые могли бы привести к повышению частоты ПХК (нервосберегающая техника, интра- и интер-фасциальная диссекция) ($p=0,179$ и $0,780$). Полученные результаты частоты ПХК в контрольной группе (15,2%) соответствуют данным как в зарубежных источниках, так и в отечественных [5; 14]. Согласно данным мета-анализа F Shariat и соавт. частота ПХК в 14 108 случаев РПЭ составило 17,4% [74]. Согласно данным Еникеева М.Э., в группе пациентов низкого и умеренного риска прогрессирования, которым выполнена РАРП, частота ПХК соответствует 14,8% [13]. Согласно данным Велиева Е.И. и соавторов, частота ПХК у пациентов после РАРП составляет 12,7% [2].

Нами проведен анализ остальных параметров гистологического заключения послеоперационного материала с целью выявления факторов, которые могли повлиять на частоту ПХК в исследуемых группах. При анализе патоморфологической стадии различии между группами относительно стадии pT3a-pT3b не было выявлено (по 42,4% случаев в каждой группе, $p=0,789$). Частота восходящего изменения стадии после получения результатов гистологического исследования удалённой простаты с семенными пузырьками статистически значимо не отличалась между исследованными группами: 27,1% против 32,6% в контрольной и основной группе соответственно, полученные данные коррелируют с данными литературы [10; 15]. При анализе нами выявлено 18,5% и 22,8% случаев cT3a-cT3b в контрольной и основной группах соответственно и 42,4% и 42,4% случаев pT3a-pT3b в контрольной и основной группе соответственно. Нами отмечено что в контрольной группе в 3,3 раза чаще возникал ПХК в случае отсутствия миграции стадии по сравнению с основной группой, где ПХК выявлен в 3-х случаях из 4 с миграцией стадии в большую сторону. Из этого следует что использование трехмерного моделирования при планировании оперативного пособия по поводу РПЖ снижает частоту ПХК в тех случаях – когда РПЖ до

оперативного пособия верно стадирован, и нет феномена миграции стадии в большую сторону.

Частота роста ISUP после получения результатов гистологического исследования удалённой простаты с семенными пузырьками статистически значимо не отличалась в сравнении с ISUP полученным при биопсии простаты между исследованными группами: 30,4% против 22,8% в контрольной и основной группе соответственно. ISUP не менялся в 44,4% случаев в контрольной группе и 66,3% случаев в основной группе ($p = 0,073$). При анализе случаев ПХК в контрольной и основной группе отмечено что в контрольной группе ПХК выявлялся в 2,5 раза чаще в случае, когда ISUP не менялся или менялся в меньшую сторону. Из этого следует что в контрольной группе частота ПХК статистически значимо выше не за счет изменения ISUP в большую сторону.

Отсутствие значимых различий между группами по данным гистологического исследования послеоперационного материала косвенно указывают на гомогенность исследованных групп, следовательно значимое снижение частоты ПХК в основной группе было достигнуто за счет использования 3D-моделирования предстательной железы при планировании оперативного пособия, а не других факторов связанных с выборкой.

В связи с столь выраженными изменениям в частоте ПХК между основной группой пациентов и контрольной группой мы провели унивариатный и мультивариатный регрессионный анализ с целью поиска других возможных предикторов ПХК кроме 3D-моделирования. Выявленные при унивариатном анализе категориальные и количественные переменные были включены в модель логистической регрессии. При регрессионном анализе случаев ПХК в общей выборке ($n=184$) значимыми независимыми предикторами ПХК оказались уровень общего ПСА ($OR = 1,058$; 95% ДИ 1,012-1,105; $p = 0,012$) и применение методики 3D-моделирования ($OR = 0,198$; 95% ДИ 0,047-0,822; $p = 0,026$). Чем выше был уровень ПСА, тем выше была вероятность обнаружения ПХК. Использование 3D-моделирования при планировании РПЭ снижало вероятность ПХК в 5 раз. При регрессионном анализе случаев ПХК в контрольной группе ($n=92$) выявлено что

два независимых фактора: стадия сТ3b (ОВ = 26,502; 95% ДИ 2,113-332,455; $p = 0,011$) и использование нервосберегающей техники при РПЭ (ОВ = 34,425; 95% ДИ 3,005-394,379; 0,004); значительно повышали риск ПХК.

Учитывая полученные результаты, нами была создана прогностическая логистическая регрессионная модель для прогнозирования вероятности положительного хирургического края после РПЭ. Нам получена высокоспецифичная прогностическая модель, основанная на использовании четырех параметров, в рамках которой существенным фактором, понижающим вероятность обнаружения ПХК является 3D-моделирование предстательной железы. К числу факторов, повышающих вероятность ПХК, относятся значение ISUP до операции, уровень ПСА до операции, данные мпМРТ. Разработанная модель на 100% правильно предсказывает отрицательный хирургический край после хирургического лечения РПЖ. Общий процент корректных предсказаний достигает 92,9%.

Влияние 3D-моделирования на длительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, длительность госпитализации, степень раннего восстановления удержания мочи, степень восстановления эректильной функции не проводилось в виду теоретического отсутствия влияния метода на данные результаты, что подтверждается данными мировой литературы [30; 44; 79; 91; 94].

Подводя итог, можно резюмировать: разработанная методика построения трехмерной виртуальной модели предстательной железы и окружающих структур на основе данных мпМРТ может послужить важным ориентиром при индивидуальном планировании оперативного РПЭ, особенно для молодых хирургов. Разработанный метод позволяет снизить частоту ПХК, не влияя на длительность операции, объем кровопотери [17].

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод виртуального трехмерного моделирования простаты и окружающих структур на основе данных мультипараметрического МРТ;
2. Использование 3D моделирования простаты при планировании РПЭ приводит к значимому снижению частоты положительного хирургического края ($p=0,023$), не влияя на длительность операции и объем кровопотери ($p=0,800$);
3. Планирование РПЭ с использованием трехмерной виртуальной модели простаты показано в случае местно-распространенного рака простаты высокого риска рецидива согласно критериям D'Amico;
4. Создана прогностическая модель способная достоверно предсказать отрицательный хирургический край в 100% случаев и положительный хирургический край в 92,9% случаев;

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения частоты ПХК рекомендовано планирование РПЭ с использованием 3D моделирования простаты;
2. В случае местно-распространенного рака простаты высокого риска рецидива согласно критериям D'Amico рекомендовано построение трехмерной виртуальной модели простаты для планирования хода радикальной простатэктомии;
3. Использование трехмерной виртуальной модели простаты при планировании хода радикальной простатэктомии может быть полезным инструментом для молодого хирурга в ходе освоения хирургического пособия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
РПЖ	Рак предстательной железы
РПЭ	Радикальная простатэктомия
ЛПЭ	Лапароскопическая радикальная простатэктомия
РАРП	робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия
МРТ	Магнитно-резонансная томография
мпМРТ	мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
ПСА	простат-специфический антиген
ПРИ	пальцевое ректальное исследование
КТ	компьютерная томография
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная томография
T2WI/T2- ВИ	T2-последовательность взвешенных изображений
T1-ВИ	T1-последовательность взвешенных изображений
DWI/ДВИ	диффузионно-взвешенные изображения
ADC/ИКД	изображения с измеряемым коэффициентом диффузии
DCE	динамическое контрастное усиление
MRSI	спектроскопическая магнитно-резонансная томография
ПХК	положительного хирургического края
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System – структурированная и унифицированная система диагностики рака предстательной железы
ISUP	международное общество уропатологов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ИМТ	индекс массы тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 3D моделирование простаты - путь к персонализированному планированию оперативного пособия / Р. И. Слусаренко, Р. Б. Суханов, Е. А. Безруков [и др.] // Урология. – 2023. – Т. 2. – С. 135-140.
2. Велиев, Е. И. Сравнительный анализ частоты позитивных хирургических краев у пациентов, перенесших роботассистированную или позадилонную радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы / Е. И. Велиев, Е. А. Соколов, О. Б. Лоран // Урология. – 2015. – № 4. – С. 44-47.
3. Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки / Ю. Г. Аляев, Н. Д. Ахвледиани, Д. Н. Фиев, Н. В. Петровский // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 96-97.
4. Демешко, П. Д. Роль магнитно-резонансной томографии в оценке степени местного распространения опухолевого процесса у больных раком предстательной железы / П. Д. Демешко // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4. – № 4(16). – С. 47-55.
5. Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии / К. К. Рамазанов, К. Б. Колонтарев, Г. П. Генс [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 3. – С. 121-128.
6. Компьютер-ассистированные операции при опухоли почки / Ю. Г. Аляев, Е. С. Сирота, Д. Н. Фиев, А. В. Проскура // Урология. – 2015. – № 2. - С. 4-8.
7. Компьютерное моделирование — инновационная методика в диагностике и планировании лечения пациентов с хирургическими заболеваниями почек / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Н. К. Терновой [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т. № 9 (101). – С. 84.
8. Компьютерное моделирование в планировании органосохраняющих операций по поводу опухолей почки / Ю. Г. Аляев, С. К. Терновой, С. Б. Хохлачев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – № 4. – С. 29-35.
9. Методы обучения робот-ассистированной радикальной простатэктомии / Р. И. Слусаренко, Л. М. Рапопорт, Е. А. Безруков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 1. – С. 89-94.

10. Мосоян, М. С. Увеличение стадии и индекса глисона у пациентов, перенесших робот-ассистированную радикальную простатэктомию по поводу локализованного рака предстательной железы / М. С. Мосоян, Д. М. Ильин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – № 6. – С. 31-34.
11. МПМРТ/УЗИ fusion-биопсия в диагностике рака предстательной железы. Наш опыт / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, А. В. Амосов [и др.] // Урология. – 2018. – Т. 3. – С. 98-114.
12. Мультипараметрическая МРТ в планировании анатомосберегающей робот-ассистированной радикальной простатэктомии при локализованном раке предстательной железы низкого и промежуточного риска прогрессирования / И. А. Резвых, Л. М. Рапопорт, М. Э. Еникеев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 140-147.
13. Мультипараметрическая МРТ в планировании анатомосберегающей робот-ассистированной радикальной простатэктомии при локализованном раке предстательной железы низкого и промежуточного риска прогрессирования / И. А. Резвых, Л. М. Рапопорт, Л. Л. Чувалов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22. – № 2. – С. 35-44.
14. Петров, С. П. Положительный Хирургический Край При Радикальной Позадилонной Простатэктомии: Частота, Прогностические Факторы, Медикаментозная Профилактика / С. П. Петров, С. А. Ракул // Урология. – 2006. – Т. 4. – С. 41-45.
15. Пушкарь, Д. Ю. Уточнение стадии рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Бормотин // Урология. – 2003. – Т. 3. – С. 11-14.
16. Реконструкция опорно-связочного аппарата малого таза при робот-ассистированной радикальной простатэктомии как этап кривой обучения / Р. И. Слусаренко, Е. А. Безруков, Л. М. Рапопорт [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22. – № 1. – С. 76-84.
17. Трехмерное моделирование предстательной железы - метод снижения частоты положительного хирургического края при малоинвазивной радикальной

- простатэктомии / Р. И. Слусаренко, Н. В. Петровский, Е. А. Безруков [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2023. – Т. 11. – № 1. – С. 5-13.
18. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer / F. C. Hamdy, J. L. Donovan, J. A. Lane [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375. – № 15. – P. 1415-1424.
19. 3D modelling of radical prostatectomy specimens: Developing a method to quantify tumor morphometry for prostate cancer risk prediction / M. C. Hovens, K. Lo, M. Kerger [et al.] // Pathology Research and Practice. – 2017. – Vol. 213. – № 12. – P. 1523-1529.
20. 3D Printing, Augmented Reality, and Virtual Reality for the Assessment and Management of Kidney and Prostate Cancer: A Systematic Review / N. Wake, J. E. Nussbaum, M. I. Elias [et al.] // Urology. – 2020. – Vol. 143. – № 5. – P. 20-32.
21. 3D prostate histology image reconstruction: Quantifying the impact of tissue deformation and histology section location / E. Gibson, M. Gaed, J. A. Gómez [et al.] // Journal of Pathology Informatics. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 31.
22. A cadaveric histological investigation of the prostate with three-dimensional reconstruction for better results in continence and erectile function after radical prostatectomy / M. B. Özdemir, S. Y. Eskicorapci, D. E. Baydar [et al.] // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2007. – Vol. 10. – № 1. – P. 77-81.
23. A survey on deep learning in medical image analysis / G. Litjens, T. Kooi, B. E. Bejnordi [et al.] // Medical Image Analysis. – 2017. – Vol. 42. – P. 60-88.
24. A system for evaluating magnetic resonance imaging of prostate cancer using patient-specific 3D printed molds. / A. Priester, S. Natarajan, J. D. Le [et al.] // American journal of clinical and experimental urology. – 2014. – Vol. 2. – № 2. – P. 127-35.
25. A system using patient-specific 3D-printed molds to spatially align in vivo MRI with ex vivo MRI and whole-mount histopathology for prostate cancer research / H. H. Wu, A. Priester, P. Khoshnoodi [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2019. – Vol. 49. – № 1. – P. 270-279.
26. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis / M. de Rooij, E. H. J. Hamoen, J. A. Witjes [et al.] // European Urology. – 2016. – Vol. 70. – № 2. – P. 233-245.

27. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robot-assisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial / V. Student, A. Vidlar, M. Grepl [et al.] // *European Urology*. – 2017. – Vol. 71. – № 5. – P. 822-830.
28. Allan, C. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review / C. Allan, D. Ilic // *Urologia Internationalis*. – 2016. – Vol. 96. – № 4. – P. 373-378.
29. Augmented-reality robot-assisted radical prostatectomy using hyper-accuracy three-dimensional reconstruction (HA3D™) technology: a radiological and pathological study / F. Porpiglia, E. Checcucci, D. Amparore [et al.] // *BJU International*. – 2019. – Vol. 123. – № 5. – P. 834-845.
30. Augmented reality during robot-assisted radical prostatectomy: Expert robotic surgeons' on-the-spot insights after live surgery / F. Porpiglia, R. Bertolo, D. Amparore [et al.] // *Minerva Urologica e Nefrologica*. – 2018. – Vol. 70. – № 2. – P. 226-229.
31. Augmented reality for the surgeon: Systematic review / J. W. Yoon, R. E. Chen, E. J. Kim [et al.] // *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. e1914.
32. Augmented Reality Robot-assisted Radical Prostatectomy: Preliminary Experience / F. Porpiglia, C. Fiori, E. Checcucci [et al.] // *Urology*. – 2018. – Vol. 115. – P. 184-188.
33. Augmented reality visualization during laparoscopic radical prostatectomy / T. Simpfendörfer, M. Baumhauer, M. Müller [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2011. – Vol. 25. – № 12. – P. 1841-1845.
34. Automatic prostate segmentation based on fusion between deep network and variational methods / L. Tan, A. Liang, L. Li [et al.] // *Journal of X-Ray Science and Technology*. – 2019. – Vol. 27. – № 5. – P. 821-837.
35. Automatic Segmentation of Pelvic Structures From Magnetic Resonance Images for Prostate Cancer Radiotherapy / D. Pasquier, T. Lacornerie, M. Vermandel [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2007. – Vol. 68. – № 2. – P. 592-600.
36. Automatic segmentation of prostate MRI using convolutional neural networks:

Investigating the impact of network architecture on the accuracy of volume measurement and MRI-ultrasound registration / N. Ghavami, Y. Hu, E. Gibson [et al.] // *Medical Image Analysis*. – 2019. – Vol. 58. – P. 101558.

37. Barkovich, E. J. A systematic review of the existing prostate Imaging reporting and Data System version 2 (PI-RADSv2) literature and subset meta-analysis of PI-RADSv2 categories stratified by Gleason scores / E. J. Barkovich, P. R. Shankar, A. C. Westphalen // *American Journal of Roentgenology*. – 2019. – Vol. 212. – № 4. – P. 847-854.

38. Bianco, F. J. Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta') / F. J. Bianco, P. T. Scardino, J. A. Eastham // *Urology*. – 2005. – Vol. 66. – № 5 SUPPL. – P. 83-94.

39. Combined Reporting of Cancer Control and Functional Results of Radical Prostatectomy / L. Salomon, F. Saint, A. G. Anastasiadis [et al.] // *European Urology*. – 2003. – Vol. 44. – № 6. – P. 656-660.

40. Comparison of PET/CT and whole-mount histopathology sections of the human prostate: a new strategy for voxel-wise evaluation / F. Schiller, T. Fechter, C. Zamboglou [et al.] // *EJNMMI Physics*. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 1-15.

41. Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology / B. Turkbey, H. Mani, O. Aras [et al.] // *Journal of Urology*. – 2012. – Vol. 188. – № 4. – P. 1157-1163.

42. Current Use of Three-dimensional Model Technology in Urology: A Road Map for Personalised Surgical Planning / F. Porpiglia, D. Amparore, E. Checcucci [et al.] // *European Urology Focus*. – 2018. – Vol. 4. – № 5. – P. 652-656.

43. Design of functional simulation of renal cancer in virtual reality environments / B. E. Knudsen, G. Campbell, A. Kennedy [et al.] // *Urology*. – 2005. – Vol. 66. – № 4. – P. 732-735.

44. Development and validation of 3D printed virtual models for robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy: urologists' and patients' perception / F. Porpiglia, R. Bertolo, E. Checcucci [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 201-207.

45. Dindo, D. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240. – № 2. – P. 205-213.
46. Does 3D prostate mp-MRI reconstruction for cognitive robot assisted radical prostatectomy affect oncological outcomes? / F. Porpiglia, M. Manfredi, R. Bertolo [et al.] // *European Urology Supplements*. – 2017. – Vol. 16. – № 6. – P. e2286-e2287.
47. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: Morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings / L. Lemaitre, P. Puech, E. Poncelet [et al.] // *European Radiology*. – 2009. – Vol. 19. – № 2. – P. 470-480.
48. Efficacy of using three-tesla magnetic resonance imaging diagnosis of capsule invasion for decision-making about neurovascular bundle preservation in robotic-assisted radical prostatectomy / K. Tanaka, K. Shigemura, M. Muramaki [et al.] // *Korean Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 54. – № 7. – P. 437-441.
49. Evaluation of apparent diffusion coefficient and MR volumetry as independent associative factors for extra-prostatic extension (EPE) in prostatic carcinoma / C. Lim, T. A. Flood, S. W. Hakim [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – № 3. – P. 726-736.
50. First live case of augmented reality robot-assisted radical prostatectomy from 3D magnetic resonance imaging reconstruction integrated with PRECE model (Predicting Extracapsular extension of prostate cancer) / S. Puliatti, M. C. Sighinolfi, B. Rocco [et al.] // *Urology Video Journal*. – 2019. – Vol. 1. – № 4. – P. 100002.
51. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 394-424.
52. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
53. Head-to-head comparison of prostate MRI using an endorectal coil versus a non-endorectal coil: meta-analysis of diagnostic performance in staging T3 prostate cancer /

- S. H. Tirumani, C. H. Suh, K. W. Kim [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2020. – Vol. 75. – № 2. – P. 157.e9-157.e19.
54. High-risk prostate cancer surgical margins during robot-assisted radical prostatectomy / C. Duperron, M. Moulin, N. Koutlidis [et al.] // *Progres en Urologie*. – 2015. – Vol. 25. – № 7. – P. 390-395.
55. Impact of Variations in Prostatic Apex Shape on Apical Margin Positive Rate after Radical Prostatectomy: Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy vs Open Radical Prostatectomy / Y. D. Yu, M. Lee, S. K. Hong [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2018. – Vol. 32. – № 1. – P. 46-53.
56. Impact of variations in prostatic apex shape on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy / S. E. Lee, S. S. Byun, H. J. Lee [et al.] // *Urology*. – 2006. – Vol. 68. – № 1. – P. 137-141.
57. Influence of operative time and blood loss on surgical margins and functional outcomes for laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy: a prospective analysis / S. Salciccia, D. Rosati, P. Viscuso [et al.] // *Central European Journal of Urology*. – 2021. – Vol. 74. – № 4. – P. 503-515.
58. iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer / J. Rodriguez, J. M. Sabater, J. L. Ruiz [et al.] // *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. – 2011. – Vol. 7. – № 1. – P. 71-84.
59. Jazayeri, S. B. Outcomes following robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: Pentafecta and Trifecta achievements / S. B. Jazayeri, B. Weissman, D. B. Samadi // *Minerva Urologica e Nefrologica*. – 2018. – Vol. 70. – № 1. – P. 66-73.
60. Length of capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: Assessment at an optimal threshold / A. B. Rosenkrantz, A. K. Shanbhogue, A. Wang [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – № 4. – P. 990-997.
61. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: Correlation with histopathology / G. J. Jager, E. T. G. Ruijter, C. A. Van De Kaa [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 1996. – Vol. 166. – № 4. – P. 845-852.

62. McNeal, J. E. The zonal anatomy of the prostate / J. E. McNeal // *The Prostate*. – 1981. – Vol. 2. – № 1. – P. 35-49.
63. MR imaging-histology correlation by tailored 3d-printed slicer in oncological assessment / D. Baldi, M. Aiello, A. Duggento [et al.] // *Contrast Media and Molecular Imaging*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1071453.
64. Mri-based cancer lesion analysis with 3d printed patient specific prostate cutting guides. / D. R. Rutkowski, S. A. Wells, B. Johnson [et al.] // *American journal of clinical and experimental urology*. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 215-222.
65. MRI assessment of pathological stage and surgical margins in anterior prostate cancer (APC) using subjective and quantitative analysis / N. Schieda, C. S. Lim, M. Idris [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – Vol. 45. – № 5. – P. 1296-1303.
66. Pentafecta: A new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy / V. R. Patel, A. Sivaraman, R. F. Coelho [et al.] // *European Urology*. – 2011. – Vol. 59. – № 5. – P. 702-707.
67. Phase I study of a new tablet-based image guided surgical system in robot-assisted radical prostatectomy / Z. Kratiras, A. Gavazzi, A. Belba [et al.] // *Minerva Urologica e Nefrologica*. – 2019. – Vol. 71. – № 1. – P. 92-95.
68. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata / M. Röthke, D. Blondin, H. P. Schlemmer, T. Franiel // *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. – 2013. – Vol. 185. – № 3. – P. 253-261.
69. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2 / J. C. Weinreb, J. O. Barentsz, P. L. Choyke [et al.] // *European Urology*. – 2016. – Vol. 69. – № 1. – P. 16-40.
70. Precision surgery and genitourinary cancers / R. Autorino, F. Porpiglia, P. Dasgupta [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 43. – № 5. – P. 893-908.
71. Prediction of extraprostatic extension by MRI tumor contact length: difference between anterior and posterior prostate cancer / K. Matsumoto, H. Akita, K. Narita

- [et al.] // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2019. – Vol. 22. – № 4. – P. 539-545.
72. Predictive value of magnetic resonance imaging determined tumor contact length for extracapsular extension of prostate cancer / E. Baco, E. Rud, L. Vlatkovic [et al.] // Journal of Urology. – 2015. – Vol. 193. – № 2. – P. 466-472.
73. Preoperative renal tumor evaluation by three-dimensional magnetic resonance imaging: Staging and detection of multifocality / G. J. Huang, G. Israel, A. Berman, S. S. Taneja // Urology. – 2004. – Vol. 64. – № 3. – P. 453-457.
74. Prognostic Value of Gleason Score at Positive Surgical Margin in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / I. Lysenko, K. Mori, H. Mostafaei [et al.] // Clinical Genitourinary Cancer. – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. e517-e522.
75. Prostate cancer staging: Correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension / O. Ukimura, P. Troncoso, E. I. Ramirez, R. J. Babaian // Journal of Urology. – 1998. – Vol. 159. – № 4. – P. 1251-1259.
76. Prostate cancer visibility on multiparametric magnetic resonance imaging: high Gleason grade and increased tumour volume are not the only important histopathological features / J. M. Norris, L. M. Carmona Echeverria, B. S. Simpson [et al.] // BJU International. – 2020. – Vol. 126. – № 2. – P. 237-239.
77. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up / A. Bill-Axelson, L. Holmberg, H. Garmo [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – № 24. – P. 2319-2329.
78. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer / T. J. Wilt, M. K. Brawer, K. M. Jones [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 367. – № 3. – P. 203-213.
79. Real-time Augmented Reality Three-dimensional Guided Robotic Radical Prostatectomy: Preliminary Experience and Evaluation of the Impact on Surgical Planning / R. Schiavina, L. Bianchi, S. Lodi [et al.] // European Urology Focus. – 2021. – Vol. 7. – № 6. – P. 1260-1267.
80. Registration Accuracy of Patient-Specific, Three-Dimensional-Printed Prostate Molds for Correlating Pathology with Magnetic Resonance Imaging / A. Priester,

H. Wu, P. Khoshnoodi [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2019. – Vol. 66. – № 1. – P. 14-22.

81. Reproducibility of index lesion size and mean apparent diffusion coefficient values measured by prostate multiparametric MRI: Correlation with whole-mount sectioning of specimens / A. D. De Leon, J. R. Leyendecker, S. Otero-Muinelo [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2018. – Vol. 211. – № 4. – P. 783-788.

82. Salonia, A. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. / A. Salonia, S. Minhas. – EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands., 2022. – P. 76-77.

83. Scott, E. The role of magnetic resonance image guided prostate biopsy in stratifying men for risk of extracapsular extension at radical prostatectomy. / E. Scott // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. – 2017. – Vol. 35. – № 3. – P. 121-129.

84. Selective intra-arterial 3-dimensional computed tomography angiography for preoperative evaluation of nephron-sparing surgery / T. Ueda, T. Tobe, S. Yamamoto [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2004. – Vol. 28. – № 4. – P. 496-504.

85. Shin, T. Three-dimensional Printed Model of Prostate Anatomy and Targeted Biopsy-proven Index Tumor to Facilitate Nerve-sparing Prostatectomy / T. Shin, O. Ukimura, I. S. Gill // European Urology. – 2016. – Vol. 69. – № 2. – P. 377-379.

86. Single minimum incision endoscopic radical nephrectomy for renal tumors with preoperative virtual navigation using 3D-CT volume-rendering / T. Kamai, N. Furuya, T. Kambara [et al.] // BMC Urology. – 2010. – Vol. 10. – P. 7-12.

87. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: Experienced versus less experienced readers / J. J. Fütterer, M. R. Engelbrecht, H. J. Huisman [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 237. – № 2. – P. 541-549.

88. Surgical anatomy for radical prostatectomy / T. Schwalenberg, R. Hohenfellner, J. Neuhaus [et al.] // Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: Laparoscopic and Robot-Assisted Surgery. – 2007. – Vol. 28. – № 3. – P. 11-30.

89. Ten-year experience of robot-assisted radical prostatectomy: The road from cherry-

picking to standard procedure / J. Schiffmann, A. Haese, K. Boehm [et al.] // *Minerva Urologica e Nefrologica*. – 2017. – Vol. 69. – № 1. – P. 69-75.

90. The association of tumor volume with mortality following radical prostatectomy / J. J. Knodler, R. J. Karnes, R. H. Thompson [et al.] // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2014. – Vol. 17. – № 2. – P. 144-148.

91. Three-dimensional Elastic Augmented-reality Robot-assisted Radical Prostatectomy Using Hyperaccuracy Three-dimensional Reconstruction Technology: A Step Further in the Identification of Capsular Involvement / F. Porpiglia, E. Checcucci, D. Amparore [et al.] // *European Urology*. – 2019. – Vol. 76. – № 4. – P. 505-514.

92. Three-dimensional localization and targeting of prostate cancer foci with imaging and histopathologic correlation: Establishing a multidisciplinary team for quality improvement / A. Aminsharifi, R. T. Gupta, J. Huang, T. J. Polascik // *Current Opinion in Urology*. – 2018. – Vol. 28. – № 6. – P. 506-511.

93. Three-dimensional printing in robot-assisted radical prostatectomy - an Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term follow-up (IDEAL) Phase 2a study / P. Chandak, N. Byrne, H. Lynch [et al.] // *BJU International*. – 2018. – Vol. 122. – № 3. – P. 360-361.

94. Three-dimensional surgical navigation model with tilepro display during robot-assisted radical prostatectomy / O. Ukimura, M. Aron, M. Nakamoto [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2014. – Vol. 28. – № 6. – P. 625-630.

95. Tolkach, Y. Three-dimensional reconstruction of prostate cancer architecture with serial immunohistochemical sections: hallmarks of tumour growth, tumour compartmentalisation, and implications for grading and heterogeneity / Y. Tolkach, S. Thomann, G. Kristiansen // *Histopathology*. – 2018. – Vol. 72. – № 6. – P. 1051-1059.

96. Total Anatomical Reconstruction during Robot-assisted Radical Prostatectomy: Implications on Early Recovery of Urinary Continence / F. Porpiglia, R. Bertolo, M. Manfredi [et al.] // *European Urology*. – 2016. – Vol. 69. – № 3. – P. 485-495.

97. Tumor contact with prostate capsule on magnetic resonance imaging: A potential biomarker for staging and prognosis / M. Kongnyuy, A. Sidana, A. K. George [et al.] // *Urologic oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 1. – P. 30.e1-30.e8.

98. Ukimura, O. Image-Fusion, Augmented Reality, and Predictive Surgical Navigation / O. Ukimura, I. S. Gill // Urologic Clinics of North America. – 2009. – Vol. 36. – № 2. – P. 115-123.
99. Ukimura, O. Real-time transrectal ultrasound guidance during laparoscopic radical prostatectomy: Impact on surgical margins / O. Ukimura, C. Magi-Galluzzi, I. S. Gill // Journal of Urology. – 2006. – Vol. 175. – № 4. – P. 1304-1310.
100. Use of multiparametric magnetic resonance imaging in t-staging of prostate cancer: a multicenter study / I. I. Abdullin, F. A. Kossov, B. S. Kamolov [et al.] // Urologiia (Moscow, Russia : 1999). – 2018. – Vol. 4. – № 4. – P. 106-112.
101. Use of patient-specific MRI-based prostate mold for validation of multiparametric MRI in localization of prostate cancer / H. Trivedi, B. Turkbey, A. R. Rastinehad [et al.] // Urology. – 2012. – Vol. 79. – № 1. – P. 233-239.
102. Virtual surgical planning: A novel aid to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy / M. S. Lasser, M. Doscher, A. Keehn [et al.] // Journal of Endourology. – 2012. – Vol. 26. – № 10. – P. 1372-1379.
103. Wild, C. P. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Vol. 199 / C. P. Wild, E. Weiderpass, B. W. Stewart. – Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press., 2020. – P. 421-427.