

На правах рукописи



Слусаренко Роман Иванович

3Д моделирование в планировании радикальной простатэктомии

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Безруков Евгений Алексеевич

Официальные оппоненты:

Пшихачев Ахмедхан Мухамедович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр, отдел урологии и андрологии, научный сотрудник

Мосоян Мкртич Семенович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии с курсом роботической хирургии с клиникой, заведующий кафедрой; Центр роботической хирургии, руководитель центра

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

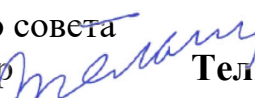
Защита диссертации состоится «25» декабря 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

 **Тельпухов Владимир Иванович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 году заболеваемость раком предстательной железы у мужчин находится на втором месте после рака легких и составила 1,3 миллиона новых случаев (13,5% от всех выявленных раков у мужчин). Смертность от РПЖ во всем мире в 2018 году составила 360 000 случаев. [Wild,2020] Оптимальным методом лечения локализованного и местнораспространённого РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ). В настоящее время хирурги отдают предпочтение лапароскопическому и робот-ассистированному лапароскопическому доступу при удалении предстательной железы. [Allan,2016] Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из методов обследования пациентов с злокачественным заболеванием простаты. Она позволяет точно определить локализацию первичного очага, степень распространенности злокачественного процесса, инвазию в капсулу простаты, вовлечение семенных пузырьков, а также поражение лимфатических узлов. [Salonia,2022] В настоящее время в рутинной практике доступны только 2D изображения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) без объемной реконструкции, что не позволяет реально оценить объем 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. [Salciccia,2021] Несмотря на внедренные технологии, функциональные результаты радикальной простатэктомии сподвигают к поискам новых хирургических техник, а также к внедрению новых технологий, таких как мультипараметрическое МРТ 3D реконструкции. [Duperron,2015; Porpiglia,2016; Porpiglia,2018; Schiffmann,2017; Student,2017; Wake,2020] 3D реконструкция

мультипараметрического МРТ могла бы позволить хирургу улучшить результаты радикальной простатэктомии: периоперационные, функциональные и онкологические. [Chandak,2018; Porpiglia,2017; Porpiglia,2018; Puliatti,2019]

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. Данное исследование признано определить эффективность и безопасность использования трехмерных виртуальных моделей простаты на основе данных МРТ наряду 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. Оценить влияние трехмерной виртуальной модели простаты при планировании радикальной простатэктомии на периоперационные результаты и на частоту положительного хирургического края.
3. Определить показания для построения трехмерной виртуальной модели простаты для планирования радикальной простатэктомии.
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.

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.

Разработанный метод используется в обследовании и лечении больных с раком предстательной железы, применяется хирургами при выполнении радикальной простатэктомии в клинике урологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс Института урологии и репродуктивного здоровья человека УКБ№2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в учебный процесс Института урологии и репродуктивного здоровья человека при изучении дисциплин: «Урология и андрология» для студентов (аспирантов) по направлению подготовки (специальности) 3.1.13. Урология и андрология.

Методология и методы исследования

Проведено открытое проспективное нерандомизированное клиническое исследование на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека

Университетской Клинической Больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) г. Москвы. В исследовании приняли участие пациенты, которым выполнено малоинвазивное хирургическое пособие по поводу рака простаты – радикальная простатэктомия. 184 пациентам, соответствующие критериям включения и невключения, были рандомизированы в одну из групп (основная группа, контрольная группа).

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.

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 источник). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XIX конгрессе Российского Общества Урологов, Ростов-на-Дону, 9–21 сентября 2019 г., VII Российском конгрессе по эндоурологии и новым технологиям с

международным участием, Санкт-Петербург, 22-24 октября 2020 г., XXI конгрессе Российского Общества Урологов, Санкт-Петербург, 23-25 сентября 2021 г., Научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии», Москва, 12 октября 2021 г., XXII конгрессе Российского Общества Урологов, Москва, 14–17 сентября 2022 г., V юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии, Москва, 19-23 сентября 2022 г., конгрессе «Инновации в хирургическом и медикаментозном лечении урологических и онкоурологических заболеваний», Новосибирск, 18-19 февраля 2022 г.

Апробация работы состоялась на заседании научно-практической конференции Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 12.05.2023 года.

Внедрение 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в разработке организации и проведении всех этапов исследования, формулировании цели и задач, выборе методов исследования, опросе пациентов, разработке метода, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 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; 2 работы в журналах, включенных в международную базу Scopus; 1 – иная публикация по теме диссертационного исследования; 7 материалов конференций.

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 60 рисунками и 18 таблицами. Список литературы содержит 103 источника, из них 17 отечественных и 86 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета). В исследование были включены взрослые пациенты, которым проводилась плановая лапароскопическая (ЛПЭ) или робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия (РАРП) по поводу рака простаты. Критерии включения: клинически локализованный или местно-распространенный рак простаты (сT1 - T3b) по поводу которого выполнена мпМРТ малого таза, запланированная лапароскопическая радикальная простатэктомия или робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Критерии исключения: лучевая терапия или абляция простаты (в том числе фокальная) в анамнезе, противопоказания к выполнению мпМРТ а также к введению парамагнетика в качестве контрастного усиления, отсутствие или невозможность предоставления данных мпМРТ необходимых для построения 3D-модели предстательной железы и окружающих структур. Всего в исследование было включено 184 пациента в возрасте от 41 до 79 лет (в среднем $62,46 \pm 7,14$). Из 184 пациентов 92 (50%) были выполнены ЛПЭ и РАРП с 3D-виртуальной моделью для предварительного планирования оперативного вмешательства, 92 пациентов (50%) – были выполнены ЛПЭ и РАРП без использования 3D-виртуальной модели. Все хирургические пособия были выполнены одним хирургом. Все пациенты были распределены на 2 группы. Исследуемые группы не имели статистически значимых отличий по возрасту, индексу массы тела, уровню общего простат-специфического антигена (ПСА), объему простаты, клинической стадией сT и cN, ISUP, категориям онкологического риска Д'Амико (Таблица 1).

Таблица 1 – Сопоставимость исследуемых групп пациентов

Показатель	Контрольная группа (n = 92)	Основная группа (n = 92)	p
Возраст (лет)	62.25 (±6,9)	62,66 (±7,3)	0.491
ИМТ (кг/м ²)	28.98 (±4,3)	27.81 (±3,9)	0.107
Объем простаты (см.куб.)	44.99 (±24,7)	46.65 (±24,9)	0.541
Уровень ПСА (нг/мл)	11.33 (±10,7)	11.65 (±11,9)	0.635
cT1c	75% (69)	71.7% (66)	0.078
cT2a	3.3% (3)	2.2% (2)	
cT2b	1.1% (1)	1.1% (1)	
cT2c	3.3% (3)	4.3% (4)	
cT3a	3.3% (3)	14.1% (13)	
cT3b	14.1% (13)	6.5% (6)	
cN0	90.2% (83)	94.6% (87)	0.405
cN1	9.8% (9)	5.4% (5)	
ISUP 1	42.4% (39)	44.6% (41)	0.293
ISUP 2	35.9% (33)	23.9% (22)	
ISUP 3	6.5% (6)	13% (12)	
ISUP 4	9.8% (9)	9.8% (9)	
ISUP 5	5.4% (5)	8.7% (8)	
Низкий онкологический риск	28.3% (26)	31.5% (29)	0.66
Умеренный онкологический риск	41.3% (38)	34.8% (32)	
Высокий онкологический риск	30.4% (28)	33.7% (31)	

Проведена оценка сопоставимости между группами по данным мпМРТ, группы были сопоставимы по исходным характеристикам. 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 транзитной. 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 ($p=0.009$). Так-же следует отметить, что в контрольной группе больше случаев с PI-RADS <3 баллов ($n=17$) по сравнению с основной группой ($n=5$). 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).

Нами проведена работа по подбору параметров и программного обеспечения для выполнения виртуальных трёхмерных построений предстательной железы и окружающих структур. Был разработан метод 3D-моделирования предстательной железы и окружающих структур на основе данных мпМРТ, для чего мы использовали имеющийся большой опыт 3D-моделирования почки с опухолью в программном обеспечении Amira от компании Visage Imaging (США). Путем выделения, сегментации и контурирования предстательной железы, детрузора и полости мочевого пузыря, интрамурального отдела мочеточников, наружного сфинктера уретры, семенных пузырьков, сосудисто-нервных пучков, а также подозрительных участков с PI-RADS ≥ 3 (Рисунок 1).

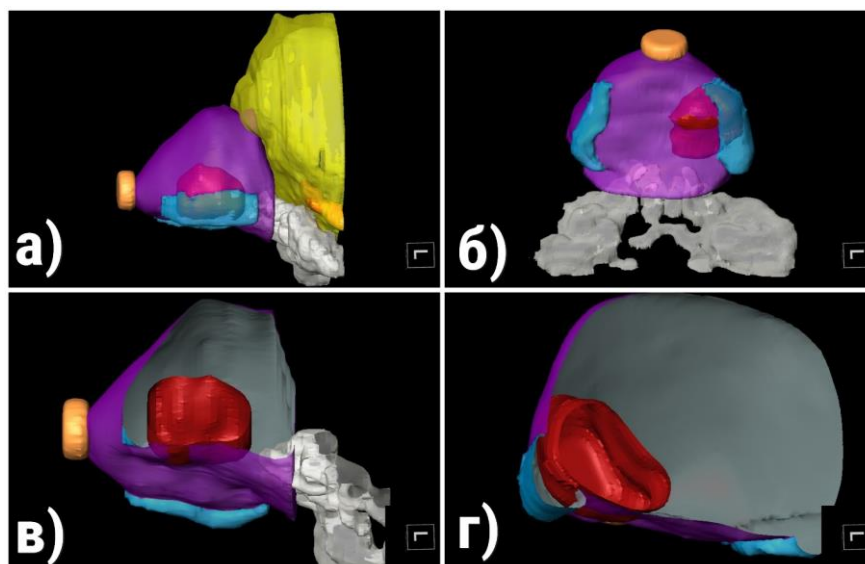


Рисунок 1 – Трёхмерная модель контура предстательной железы (фиолетовый), наружного сфинктера уретры (оранжевый), сосудисто-нервных пучков (голубой), подозрительного очага (красный); (а) вид сбоку; (б) вид снизу; (в) виртуальное рассечение в сагиттальной плоскости; (г) виртуальное рассечение в поперечной плоскости

Виртуальная модель дополнялась наложением карты биопсии (трансректальной или трансперинеальной) с выделением положительных биоптатов согласно протоколу планового гистологического заключения (Рисунок 2).

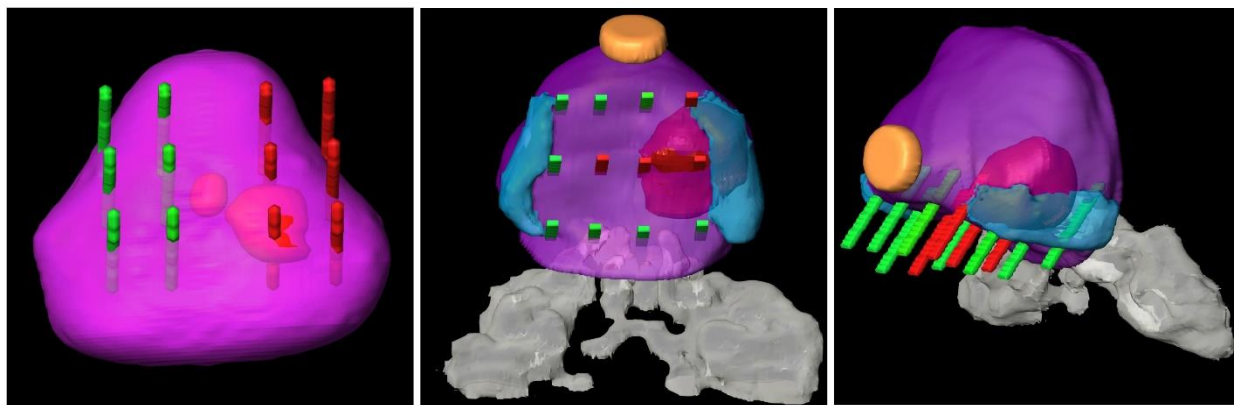


Рисунок 2 – Наложение шаблона систематической биопсии предстательной железы на трёхмерную модель предстательной железы с подозрительным очагом

Всем пациентам проведено хирургическое лечение рака простаты в объеме ЛПЭ или РАРП. В зависимости от возраста, количества баллов по шкале МИЭФ-5, онкологического риска, данным шкалы Briganti использовались нервосберегающие техники или выполнялась расширенная тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) (Таблица 2).

Таблица 2 – Сопоставимость исследуемых групп пациентов по характеристикам хирургического лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 92)	Основная группа (n = 92)	p
ЛПЭ	38.0% (35)	35,9% (33)	0.760
РАРП	62.0% (57)	64.1% (59)	
ЛПЭ+ТЛАЭ	14.1% (13)	14.1% (13)	0.175
РАРП+ТЛАЭ	20.7% (19)	30.4% (28)	
Нервосберегающая ЛПЭ	3.3% (3)	3.3% (3)	0.179
Нервосберегающая РАРП	18.5% (17)	10.9% (10)	

Всем 92 пациентам из основной группы на дооперационном этапе выполнялось 3D-моделирование простаты и окружающих структур на основе

представленных данных мпМРТ. Далее перед операцией хирург планировал оперативное пособие (РПЭ) согласно полученными данными (возраст, количество баллов по анкете МИЭФ-5, уровень общего ПСА, ISUP, объем простаты, онкологический риск Д'Амико, визуальные данные 3D модели. В случае контрольной группе перед операцией хирург планировал оперативное пособие (РПЭ) согласно полученными данными (возраст, количество баллов по анкете МИЭФ-5, уровень общего ПСА, ISUP, объем простаты, онкологический риск Д'Амико, данные пМРТ. Планирование оперативного лечения подразумевало выбор техники диссекции шейки мочевого пузыря, тип диссекции задней поверхности простаты (интрафасциально, интерфасциально, экстрафасциально или смежная техника), особенности выделения апекса простаты, локализация зоны пересечения дорсального венозного комплекса. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ IBM SPSS (США) версии 26.0. Для оценки статистической значимости различий использовались точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна—Уитни. Чувствительность и специфичность прогностической модели оценивалась при помощи ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Учитывая тот факт, что технически длительность ЛПЭ и РАРП отличаются, при анализе длительности операции основная и контрольная группы были дополнительно разделены на 2 подгруппы (ЛПЭ и РАРП). Достоверных отличий между группами не найдено ($p=0.492$ и $p=0.405$). В контрольной группе средний объем кровопотери составил 146.1 ± 110.9 мл, в основной группе средний объем кровопотери составил 125.6 ± 106.7 мл, статистически достоверных различий между группами не найдено ($p=0.159$). При анализе частоты различных техник диссекции задней поверхности простаты (интрафасциальная, интерфасциальная, экстрафасциальная) различий между группами не выявлено ($p=0.780$).

Оценка статуса хирургического края проводилась путем анализа как отдельно взятой ткани отмеченной “хирургический край”, так и путем анализа описания макропрепарата “простата” (Рисунок 3).

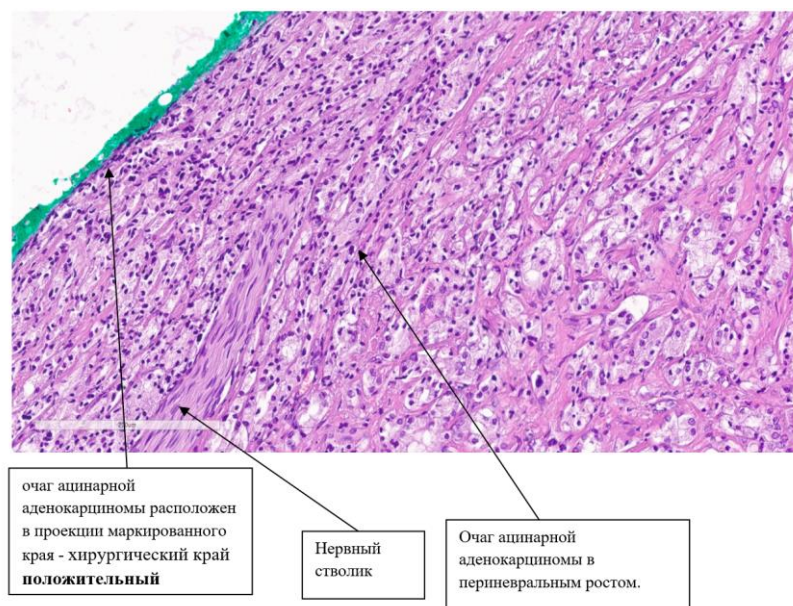


Рисунок 3 – Пример стеклопрепарата с положительным хирургическим краем

В контрольной группе частота положительного хирургического края составила 15.2%, а в основной группе (использование 3D виртуальной модели для предоперационного планирования РПЭ) – 4.3% (Рисунок 4). Это различие было статистически значимым ($p = 0.023$ - двусторонний точный тест Фишера).

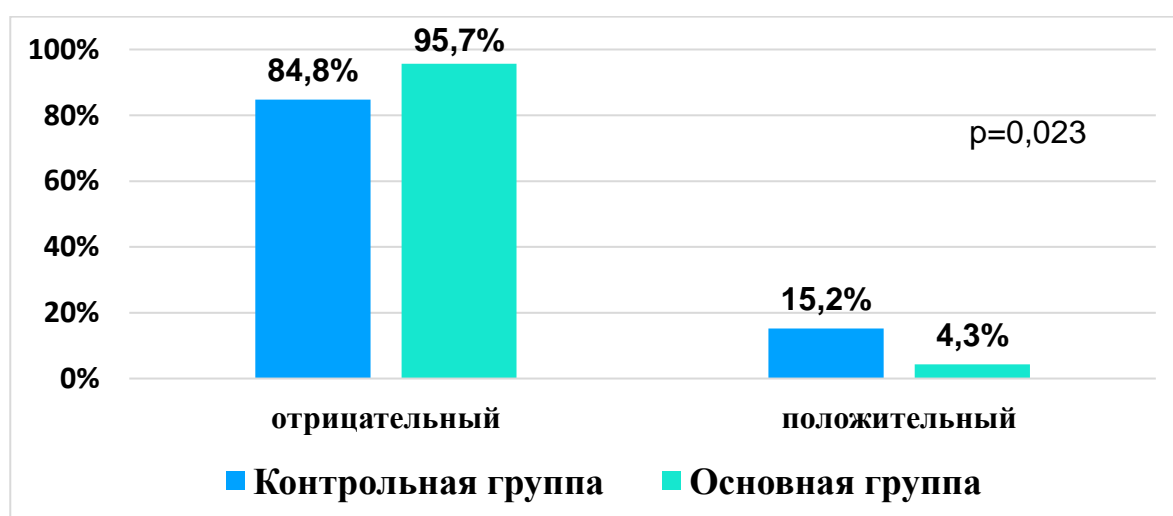


Рисунок 4 – Распределение пациентов согласно статусу хирургического края

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. Средний возраст пациента составил 64.1 ± 6.2 лет ($p=0,428$). Следует отметить, что пациенты с ПХК имели статистически значимо более высокий ИМТ по сравнению с основной выборкой (30.6 ± 4.2 кг/м² vs 28.1 ± 4.1 кг/м², $p=0,009$). При анализе уровня общего ПСА между группами выявлено, что в группе с ПХХ средний ПСА был значительно выше, чем в основной выборке (21.9 ± 18.3 vs 10.3 ± 9.4 ($p=0.002$), данные представлены на Рисунке 5.

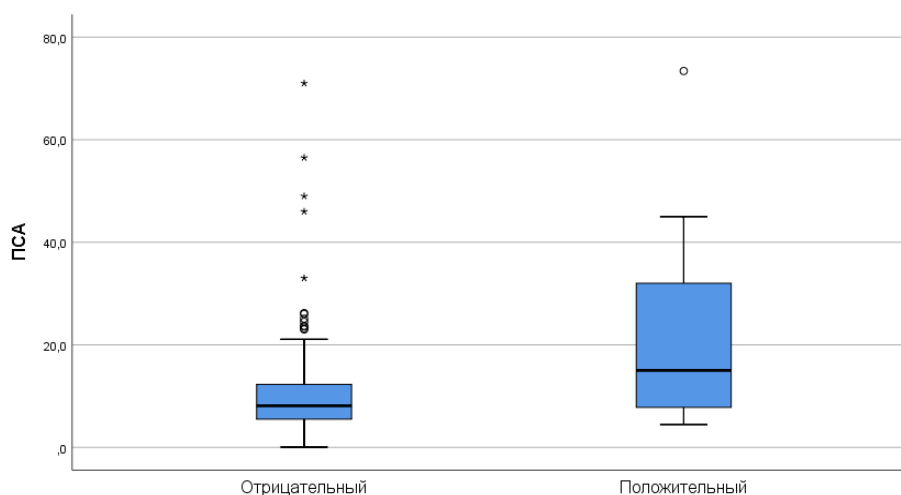


Рисунок 5 – Распределение пациентов согласно уровню общего ПСА (нг/мл) и статусу хирургического края

В группе ПХК отмечено превалирование пациентов с ISUP 2 (n=7), ISUP 4-5 встречался в 39% случаев. Согласно данным анализа клинической стадии T, в группе ПХК 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 критериев 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 (Рисунок 6).

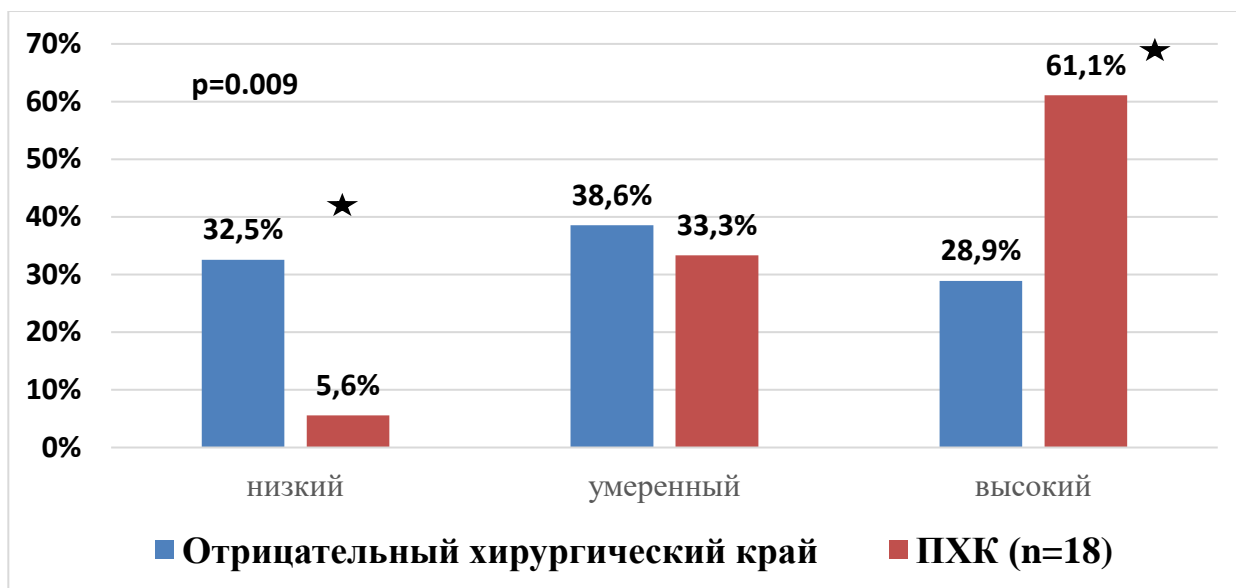


Рисунок 6 – Распределение пациентов согласно критериям D'Amico и статусу хирургического края

При изучении данных 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 ($p=0.0005$). При анализе частоты PI-RADS отмечено, что в группе ПХК значимо выше количество пациентов с PI-RADS 5 баллов - 61.1% vs 18.1% в общей выборке ($p=0.001$). Следует отметить, что в группе ПХК значимо выше размер подозрительного участка согласно данным мпМРТ - 17.8 ± 7.3 мм vs 12.8 ± 7.6 мм ($p=0.002$).

В группе ПХК в 8 случаях выполнено ЛПЭ, в 10 выполнено РАРП. В 12 случаях выполнено ТЛАЭ. Следует отметить, что в группе ПХК только 1 случай нервосберегающей РПЭ, остальные 17 операций выполнены без использования нервосберегающих техник. 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, $p=0.081$). Проведено детальное изучение и статистическая обработка параметров планового

патоморфологического заключения. Проведена оценка сопоставимости по стадии pT и pN, ISUP, наличие периваскулярной и периневральной инвазии (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение исследуемых групп пациентов по характеристикам гистологического заключения

Показатель		Контрольная группа (n = 92)	Основная группа (n = 92)	P
pT	T2	57.6% (53)	57.6% (53)	0.789
	T3a	22.8% (21)	26.1% (24)	
	T3b	19.6% (18)	16.3% (15)	
pN	N0	22.8% (21)	25.0% (23)	0.429
	N1	8.7% (8)	14.1% (13)	
ISUP	1	30.4% (28)	32.6% (30)	0.940
	2	38.0% (35)	32.6% (30)	
	3	15.2% (14)	15.2% (14)	
	4	9.8% (9)	10.9% (10)	
	5	6.5% (6)	8.7% (8)	
Периневральная инвазия (Pn)	Pn-x	20.7% (19)	17.4% (16)	0.482
	Pn-0	25.0% (23)	19.6% (18)	
	Pn-1	54.3% (50)	63.0% (58)	
Периваскулярная инвазия (LVI)	LVI-x	39.1% (36)	38.4% (32)	0.787
	LVI-0	41.3% (38)	42.4% (39)	
	LVI-1	19.6% (18)	22.8% (21)	
Частота повышения стадии		28.3% (26)	32.6% (30)	0.631

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 отсутствию влияния стадии pT на частоту ПХК.

С целью поиска значимых предикторов ПХК кроме планирования РПЭ путем предоперационного анализа трехмерной виртуальной модели простаты и окружающих структур нами проведен унивариатный анализ в общей выборке (n=184). Для оценки переменных с 3 и более категориями применялся тест хи-квадрат, для переменных с 2 категориями – точный тест Фишера. Для оценки влияния 3D-моделирования применялся также двусторонний тест, учитывая новизну применяемой методики. Статистически значимыми предикторами при унивариатном анализе оказались стадия cT и применение методики 3D-моделирования для планирования РПЭ. 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 cT. 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.

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

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

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 - $\chi^2=10,452$; $p=0,235$). 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], $p=0,037$), прорастание опухоли по данным мПМРТ (OR=3,085, ДИ95% [1,519-6,265], $p=0,002$). Данные представлены в ROC-кривой прогнозирования ПХК после РПЭ (Рисунок 6).

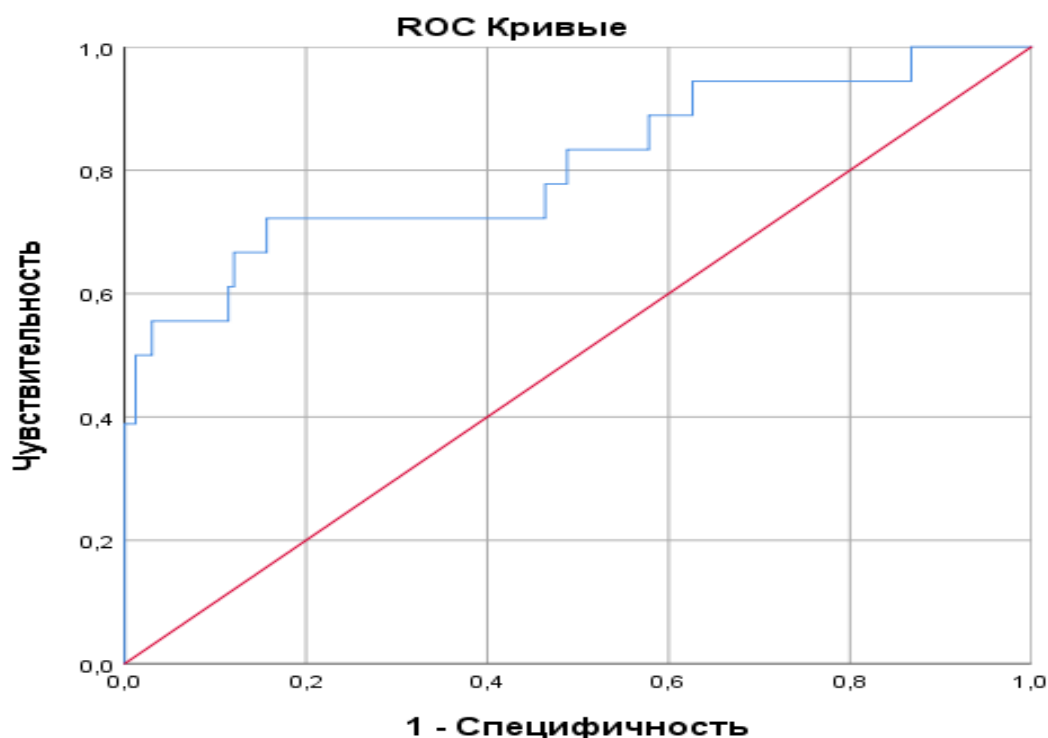


Рисунок 5 – ROC-кривая прогнозирования ПХК после РПЭ

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. 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.

Учитывая тот факт, что хирурги по сей день не удовлетворены результатами хирургического лечения (ЛПЭ и РАРП) пациентов с раком простаты, 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 сложнее оценить индивидуальные особенности строения простаты и окружающих структур. 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, также она обладает достаточным арсеналом инструментов и утилит для выполнения 3D-построения. Пациенты были разделены на 2 равные, гомогенные по исходным параметрам

группы. Всем пациентам выполнялась РПЭ одним хирургом, основной группе планирование пособия выполнялось с использованием трехмерной виртуальной модели, в контрольной группе без. В периоперационном периоде нами оценивалось влияние 3D моделирования на длительность оперативного пособия. 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. [Chessucci,2020; Porpiglia,2017; Porpiglia,2019] Также проведена оценка влияния 3D моделирования на объем интраоперационной кровопотери, выявлено что наличие 3D моделирования простаты при планировании оперативного пособия (ЛПЭ и РАРП) не влияет на объем кровопотери, что соответствует с данными мировой литературы. [Chessucci,2020; Porpiglia,2017; Porpiglia,2019] Нами было выявлено значимое снижение частоты ПХК в основной группе (4,3%) по сравнению с контрольной группой (15,2%, $p=0.023$). Полученные результаты частоты ПХК в контрольной группе (15,2%) соответствуют данным как зарубежных источников, так и в отечественных. [Ракул,2006; Пушкарь,2021] Согласно данным, мета-анализа F Shariat и соавт. частота ПХК в 14 108 случаев РПЭ составило 17,4%. [Shariat,2020] Согласно данным Еникеева М.Э., в группе пациентов низкого и умеренного риска прогрессирования, которым выполнена РАРП, частота ПХК соответствует 14,8%. [Еникеев,2021] Согласно данным Велиева Е.И. и соавторов, частота ПХК у пациентов после РАРП составляет 12,7%. [Велиев,2015]

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. [Porpiglia,2019; Schiavina,2021; Ukimura,2014]

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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Слусаренко Р.И.** Методы обучения робот-ассистированной радикальной простатэктомии / Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков, **Р.И. Слусаренко** [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т.1 – С. 89 - 94.
2. **Слусаренко, Р.И.** 3D-моделирование простаты как метод предоперационного планирования радикальной простатэктомии первый опыт / **Р.И. Слусаренко**, Г.А. Мартиросян, Е.О. Бокова, Е.С. Сирота, Е.А. Безруков. — Текст: непосредственный // Сборник тезисов XIX конгресса Российского Общества Урологов. 2019. – С. 265-266.
3. **Слусаренко, Р.И.** Возможности 3D моделирования органов малого таза при планировании радикальной простатэктомии / **Р.И. Слусаренко**, Р.Б. Суханов, С.Х. Али, Е.А. Безруков, Л.М. Рапопорт. — Текст: непосредственный // Сборник тезисов VII Российского конгресса по эндouroлогии и новым технологиям с международным участием 2020. – С. 264-265.
4. **Слусаренко, Р.И.** Виртуальное трехмерное моделирование для планирования радикальной простатэктомии: первичная оценка эффективности / **Р.И. Слусаренко**, Е.А. Безруков, Т.В. Шатылко, Я.А. Светочева, Д.Н. Фиев, М.М. Чернинкий, К.Б. Пузаков, Л.М. Рапопорт. — Текст: непосредственный // Сборник тезисов XXI конгресса Российского Общества Урологов 2021. – С. 295-296.
5. **Слусаренко, Р.И.** Радикальная простатэктомия: стандарт и индивидуальное планирование / **Р.И. Слусаренко**, Е.А. Безруков. — Текст: непосредственный // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии» 2021 – С. 167-168
6. **Слусаренко Р.И.** 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. [Scopus]
7. **Слусаренко, Р.И.** Виртуальное трехмерное моделирование как метод снижения частоты положительного хирургического края при радикальной

простатэктомии / **Р.И. Слусаренко**, Р.Б. Суханов, Н.В. Петровский, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков. — Текст: непосредственный // Сборник тезисов XXII конгресса Российского Общества Урологов 2022. – С. 341.

8. **Слусаренко, Р.И.** Персонализированный подход к выполнению Робот-ассистированной радикальной простатэктомии. / **Р.И. Слусаренко**, Е.А. Безруков. — Текст: непосредственный // V юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии 2022 – С. 231-232.

9. **Слусаренко, Р.И.** Пути снижения частоты положительного хирургического края после радикальной простатэктомии - от биопсийной карты до 3D построения предстательной железы. / **Р.И. Слусаренко**, Е.А. Безруков. — Текст: непосредственный // Инновации в хирургическом и медикаментозном лечении урологических и онкоурологических заболеваний 2022 – С. 161-162.

10. **Слусаренко Р.И.** 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.

11. **Слусаренко Р.И.** 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. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РПЖ - рак предстательной железы

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

РПЭ - радикальная простатэктомия

ЛПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия

РАРП - робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия

МРТ - магнитно-резонансная томография

мпМРТ - мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

ПХК - положительный хирургический край

ПСА - простат-специфический антиген

ТЛАЭ - расширенная тазовая лимфадэнэктомия