

На правах рукописи

ЧЕРНОВ Ярослав Николаевич

**Сравнительная оценка экстраперитонеоскопической,
лапароскопической и робот-ассистированной радикальной
простатэктомии**

14.01.23 - Урология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва-2019

Диссертационная работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шпоть Евгений Валерьевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Алексеев Борис Яковлевич

Официальные оппоненты:

Абоян Игорь Артемович – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», главный врач; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России кафедра урологии, профессор кафедры

Матвеев Всеволод Борисович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной работе

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__»_____2019г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Автореферат разослан «__»_____2019г

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

По последним доступным данным, мировой показатель смертности от РПЖ составляет более 300 000 смертей в год (Torre L. A. et al., 2012; Cooperberg M. R., Chan J. M., 2017). Установлено, что РПЖ в настоящее время превзошел рак пищевода и является пятой ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди мужчин (Cooperberg M. R., Chan J. M., 2017). Зарубежные авторы отмечают, что мировые показатели смертности имеют слабовыраженную вариабельность. Выявлено, что наибольшая смертность от РПЖ наблюдается среди лиц африканского происхождения: среди жителей Карибского бассейна СВП составляет 29 на 100 000 человек, а среди населения стран Африки к югу от Сахары - 19-24 на 100 000 человек. Средний уровень смертности зарегистрирован в США и очень низкий уровень наблюдается в Азии (2,9 на 100 000 человек в Центральной Азии) (Ferlay J. et al., 2015; Mottet N. et al., 2017).

В России РПЖ занимает второе место в структуре онкологических заболеваний у мужчин (Чиссов В.И. и др. 2011, Широкоград В. И. и др., 2014). По последним литературным данным, по состоянию на 2014 год в нашей стране существовала тенденция к росту заболеваемости РПЖ. Сообщается, что «грубый» показатель заболеваемости РПЖ составлял 54,9 на 100 000 человек, при этом за 10 лет прирост составил 143,9%. Удельный вес рака предстательной железы среди всех злокачественных опухолей мужчин составил 14,3%. В 2014 году было выявлено 37186 новых случаев РПЖ. Установлено, что удельный вес больных с I–II стадией опухоли среди первично выявленных составил 52,5%. По данным В.И. Чиссова и др. (2011), в 2010 году то на долю локализованного РПЖ (I–II стадии) приходилось 44,8% все случаев, местно-распространенного РПЖ (III стадия) – 34,9%, метастатического РПЖ (IV стадия) – 18,5%. Отечественные авторы сообщают, что средний возраст впервые выявленных в 2014 году больных с диагнозом РПЖ составил 69,5 года (в сравнении, в 2003 году— 70,4) (Каприн А. Д. и др., 2017). Согласно последним доступным данным, летальность в течение первого года с момента установления диагноза РПЖ в среднем по РФ в 2010 году составила 12,2% (Аполихин О. И. и др., 2012).

По данным современных работ, сегодня частота применения РПЭ при локальном и локально-распространенном РПЖ имеет тенденцию к росту (Etzioni R. et al., 2011; Hager V. et al., 2017). Стоит отметить, что за последние 10 лет произошли значительные изменения в хирургическом подходе к ведению пациентов с локализованным РПЖ –

были разработаны и внедрены в клиническую практику лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая РПЭ, которые стали современной альтернативой открытой РПЭ для многих больных (Hu J. C. et al., 2008; Нестеров С. Н., Страт А. А., 2012). На данный момент в литературе ведутся активные дискуссии о выборе наиболее предпочтительного варианта РПЭ (Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И., 2010; Seo H. J. et al., 2016; Fulmer B. R. et al., 2018).

Целью операции при РПЖ в соответствии с общепринятыми онкологическими принципами является с одной стороны максимальная радикальность, заключающаяся в полном удалении опухоли, пораженного органа и регионарных лимфатических узлов, с другой - обеспечение высокого качества жизни пациента после операции: сохранение потенции и нормального мочеиспускания.

Таким образом, актуальным является проведение дальнейших крупномасштабных исследований, направленных на оценку и сравнение эффективности, безопасности и функциональных результатов современных эндовидеохирургических методов РПЭ.

Цель исследования:

Улучшить результаты оперативного лечения больных с локализованным раком предстательной железы.

Задачи исследования:

1. Провести комплексный сравнительный анализ функциональных результатов хирургического лечения больных локализованным раком простаты с использованием экстраперитонеоскопического, лапароскопического и робот-ассистированного доступов.
2. Оценить ранние онкологические результаты хирургического лечения больных раком простаты с использованием экстраперитонеоскопического, лапароскопического и робот-ассистированного доступов.
3. Определить частоту осложнений радикальной простатэктомии в зависимости от хирургического доступа.
4. Провести сравнительную оценку качества жизни больных локализованным раком простаты, перенесших радикальную простатэктомию с использованием экстраперитонеоскопического, лапароскопического и робот-ассистированного доступов.
5. Определить критерии выбора оптимального доступа при выполнении радикальной простатэктомии в зависимости от степени онкологического риска и данных предоперационного обследования.

Научная новизна

На основании полученных собственных данных впервые в России на базе одного медицинского учреждения проведен комплексный ретроспективный сравнительный анализ как функциональных, так и ранних онкологических результатов у пациентов с локализованным раком предстательной железы в зависимости от эндовидеохирургического доступа.

Разработаны критерии оптимального выбора оперативного доступа в зависимости от степени онкологического риска и данных дооперационного обследования (ИМТ, объем простаты, уродинамика и эректильная функция, качество жизни).

Практическая значимость исследования

Проведен сравнительный анализ эндовидеохирургических доступов при РПЭ. Дана сравнительная оценка качеству жизни больных после перенесенной простатэктомии из лапароскопического, экстраперитонеоскопического, робот-ассистированного доступов. Разработаны критерии выбора оперативного доступа в зависимости от степени онкологического риска. Сформулированы преимущества робот-ассистированной радикальной простатэктомии в сравнении с другими эндовидеохирургическими доступами. Проведена оценка влияния тактики нервосбережения на удержания мочи.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс клиники урологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы работы внедрены и используются в учебном процессе Института Урологии и Репродуктивного Здоровья Человека ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) при обучении студентов, клинических ординаторов, курсантов сертификационных циклов усовершенствования врачей.

Личный вклад автора

Автору принадлежит главная роль в определении техники и методологии исследования, формулировки цели и задач, в сборе и статистической обработке клинического материала, интерпретации полученных результатов. Автор лично участвовал в хирургическом лечении пациентов, а так же осуществлял наблюдение за ними в послеоперационном и реабилитационном периоде.

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: на ежегодном конгрессе РОУ (2016-2018 гг.), VII Всероссийская урологическая видеоконференция (2016г, Москва). XXII Всероссийская Пироговская научная медицинская конференция молодых ученых (г. Москва , 2018 г.). Апробация работы состоялась 31.05.2019г. на научной конференции сотрудников Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России г. Москвы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций; включает 14 рисунков, 17 таблиц и 28 диаграмм. Список литературы содержит 110 источников (отечественных — 13, зарубежных —97).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 4 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ, а так же 1 зарубежная публикация индексируемая в Scopus, Квартиль 2 (Quartile 2).

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 – урология. Урология - область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы, за исключением заболеваний, передающихся половым путем. Область исследования диссертации соответствует пункту № 3 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) считается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной онкоурологии. РПЖ остается вторым наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин старше 45 лет. Согласно данным Haas G. P. et al. (2008), частота выявления РПЖ при аутопсии, остается примерно одинаковой в во всем мире. В 2012 году было зарегистрировано 1,1 миллиона диагнозов РПЖ в разных странах, что составляет 15% от всех выявленных онкологических заболеваний (Ferlay J. et al., 2015). В крупном систематическом обзоре 29

аутопсийных исследований К. J. L. Bell et al. (2015) было показано, что распространенность РПЖ в возрасте <30 лет составляет 5% (95% доверительный интервал [ДИ]: 3-8%) и увеличивается с отношением шансов (ОШ) 1,7 (1,6-1,8) за десятилетие, достигая значений распространенности 59% (48-71%) в возрасте > 79 лет (Bell K. J. L. et al., 2015).

По данным литературы частота выполнения РПЭ при локальном и локально-распространенном РПЖ имеет тенденцию к росту, связанному с внедрением в клиническую практику лапароскопической, экстраперитонеоскопической и робот-ассистированной простатэктомией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

Проведен анализ методов исследования и лечения, а так же характеристика 225 пациентов с локализованным раком предстательной железы, прооперированных из лапароскопического, экстраперитонеоскопического и робот-ассистированного доступов на базе УКБ№2 клиники урологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова одним хирургом. Пациенты были оперированы в период с февраля 2014 по август 2018 гг.

Распределение ранее упомянутых 225 пациентов произведено нами на три основные группы в зависимости от использованного хирургического доступа – 73 пациента перенесли робот-ассистированную радикальную простатэктомию (РАПЭ); 87 пациентам выполнена экстраперитонеоскопическая радикальная простатэктомия (ЭППЭ); 65 пациентам выполнена трансперитонеальная лапароскопическая радикальная простатэктомия (ТЛПЭ) и представлено на диаграмме 1.

Распределение пациентов по методу РПЭ (n=225)



Диаграмма 1. Распределение пациентов по методу РПЭ.

В основу выборки мы положили единство временных характеристик в трех группах, а так же наличие у пациентов локализованного рака простаты (T1c-2c). Все пациенты были прооперированы одним хирургом, имеющий опыт свыше 1200 открытых вмешательств, а так же после преодоления восходящей кривой обучения.

Критериями включения в исследование были следующие факторы: стадия T1c – 2c; Отсутствие операций на простате и НМП; сохраненный соматический статус (ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет).

Трансперитонеальная лапароскопическая радикальная простатэктомия выполнена 65 больным со средним возрастом $64,3 \pm 5,8$ года. Средний возраст пациентов в группе ЭППЭ составил $65,3 \pm 5,3$ года. В группе РАПЭ средний возраст составил $62,5 \pm 6,9$ года.

С целью определения влияния на результаты радикальной простатэктомии, у всех пациентов был измерен индекс массы тела (ИМТ).

У пациентов в группе ТЛПЭ средний ИМТ составил $27,5 \pm 3,4$. В группе ЭППЭ средний ИМТ составил $27,3 \pm 3,8$. В группе РАПЭ средний ИМТ равен $28,5 \pm 3,9$. Из полученных данных можно сделать вывод, что по данному показателю, группы практически не отличались ($p=0,110$).

Всем пациентам измерялся объем предстательной железы при помощи дооперационного МРТ с контрастированием, а так же при УЗИ с использованием ректального датчика в день госпитализации. Средний объем простаты в группе ТЛПЭ составил $40,2 \pm 20,9$ см³ (от 20 до 110 см³), в группе ЭППЭ составил $38,0 \pm 29,0$ (от 18 до 150 см³), в группе РАПЭ составил $35,0 \pm 27,8$ (от 16 до 140 см³). Полученные данные статически недостоверны ($p=0,37$).

Среднее значение балла IPSS в трех группах составило: ТЛПЭ $11,8 \pm 3,6$, ЭППЭ $10,6 \pm 3,3$, РАПЭ $11,2 \pm 2,9$ балла. Был проведен опрос пациентов согласно международным аналоговым анкетам по количественной и качественной диагностике недержания мочи, результаты которых были проанализированы по субъективно-объективным шкалам (DRIP-test, (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form)). Опрос проводился непосредственно после удаления уретрального катетера, а также через 3,6,12 и 24 месяцев после оперативного лечения. Так же пациентам необходимо было назвать количество используемых урологических средств гигиены при обычной физической активности в течение суток (24-часовой pad-test). В дооперационном периоде всем пациентам проводилась оценка эректильной функции по шкале IIEF-5 (The international index of erectile function). Оценка качества

жизни урологических больных выполнена по одноименной шкале QoL (Quality of Life). Перед выпиской оценивалась выраженность послеоперационной боли по «Визуально-аналоговой шкале боли». Контроль за уровнем ПСА общ. осуществлялся через 3 месяца после оперативного пособия, далее ежеквартально.

Онкологические характеристики пациентов до РПЭ.

Первым параметром, который мы оцениваем как до, так и после оперативного пособия является уровень ПСА сыворотки крови (ПСА общ.).

В группе ТЛПЭ средний уровень ПСА общ. составил $12,5 \pm 8,8$ нг/мл (от 5 до 72 нг/мл), в группе ЭППЭ – $14,0 \pm 10,5$ нг/мл (от 4,5 до 38 нг/мл), в группе РАПЭ – $20,0 \pm 10,0$ нг/мл (от 7 до 24 нг/мл). Значение уровня ПСА общ. достоверно не отличались ($p=0,459$). В группе ТЛПЭ средний балл по шкале Глисона равен $6,6 \pm 1,1$, в группе ЭППЭ равен $6,3 \pm 0,9$, в группе РАПЭ средний балл Глисона составил $6,3 \pm 0,7$. Исходя из полученных данных различие среднего балла Глисона недостоверны ($p=0,269$). Подавляющее большинство пациентов до оперативного лечения имело сумму баллов по Глисону 6.

В нашу работу вошли пациенты только с локализованным раком предстательной железы (Т1с-Т2с). Пациенты со стадией онкологического процесса Т3 и более в исследования не включены.

Распределение пациентов согласно вышеописанной классификации представлена на диаграмме 2.

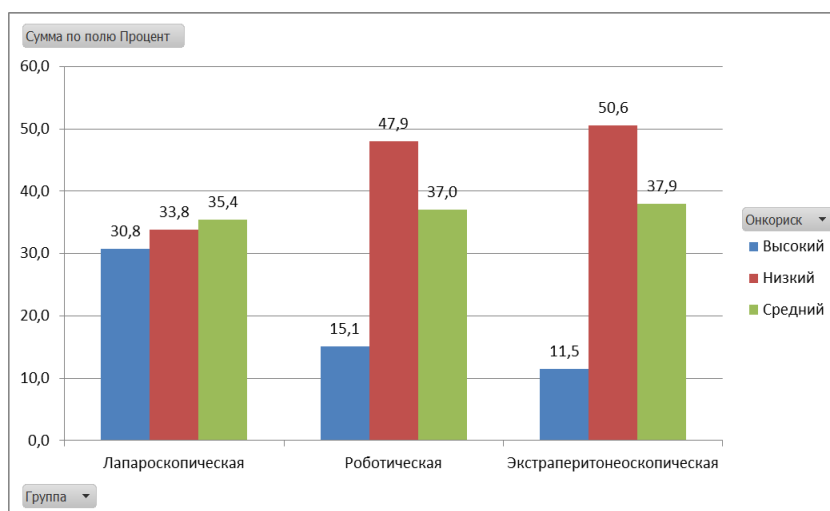


Диаграмма 2. Процентное распределение пациентов в группа ТЛПЭ,ЭППЭ,РАПЭ согласно онкологическому риску.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью работы был сравнительный анализ ранних онкологических и функциональных результатов в группах сравнения.

На дооперационном этапе все данные в группах не имели статистически значимого различия, что позволило провести достоверный анализ послеоперационных результатов. Однако следует отметить, что нервосберегающие операции выполнялись пациентам с сохранной эректильной функцией и в большей степени робот-ассистированным доступом.

Длительность операции

С целью детального анализа времени проведена сравнительная оценка продолжительности всех групп эндовидеохирургических доступов (ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ). Необходимо учесть, что время работы, которое затрачивают врачи - анестезиологи как в подготовке к наркозу, так и экстубации больного не учитывалось.

Среднее время операции в группе ЭППЭ составило $157,0 \pm 46,7$ мин, в группе ТЛПЭ $199,2 \pm 58,6$ мин и в группе РАПЭ $191,3 \pm 59,4$ мин (диаграмма 3).

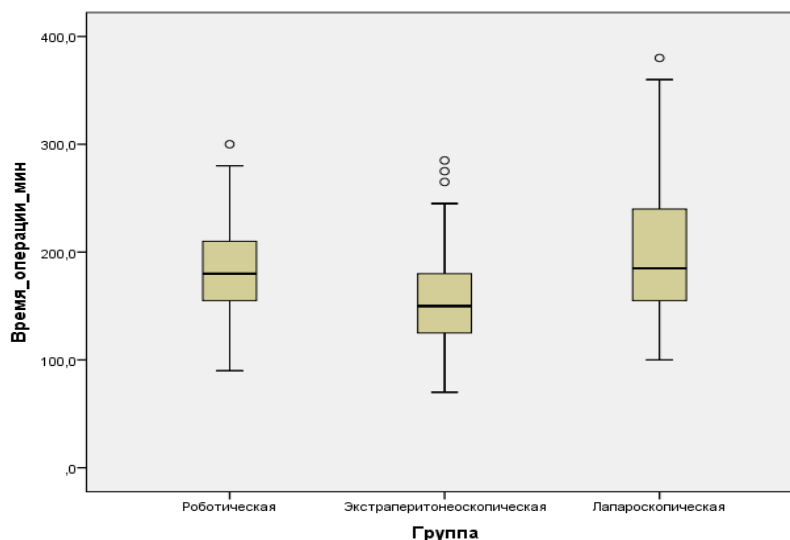


Диаграмма 3. Продолжительность операции у пациентов в группах ТЛПЭ, ЭППЭ, РАПЭ.

Таким образом, можно сделать вывод, что средняя продолжительность операции у пациентов группе ЭППЭ оказалась меньше, чем в двух других, что явилось статистически достоверным. ($p < 0,001$). В группах ТЛПЭ и РАПЭ статистически значимых различий не отмечалось ($p = 0,477$).

Объем кровопотери

Следующий критерий, подвергшийся статистическому анализу – объем кровопотери у пациентов в группах ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ. В группе трансперинеальной лапароскопической РПЭ средний объем кровопотери по медиане составил 200,0 (157,5; 500,0) мл, а в группе экстраперитонеоскопической РПЭ 250,0 (150,0;400,0) мл, что говорит об отсутствие статистически значимых различий ($p=0,923$). В группе робот-ассистированной РПЭ средний объем кровопотери по медиане составил 200,0 (100,0; 300,0) мл, что статистически значимо отличалось от двух остальных групп ($p=0,006$ и $p=0,015$). Результаты представлены в таблице №1.

Таблица 1. Статистические показатели объема кровопотери у пациентов групп ТЛПЭ,ЭППЭ и РАПЭ

Группа	M	N	σ	m	Me	Min	Max
Робот	267,12	73	382,72	44,794	200	100	3200
экстра	316,09	87	238,03	25,519	250	100	1500
лапаро	332,54	65	251,93	31,248	200	50	1200
Всего	304,96	225	296,15	19,743	200	50	3200

Необходимо отметить, что объем кровопотери во время операции в группах ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ согласно онкологическому риску статистически не отличались ($p>0,05$). Объем кровопотери у пациентов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии меньше чем при лапароскопической и экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии.

Сроки удаления катетера

Средние сроки удаления уретрального катетера у пациентов в группах ТЛПЭ и ЭППЭ составило $10,0\pm 4,3$ сут. и $8,9\pm 2,9$ сут. соответственно, что говорит об отсутствие статистически значимых различий ($p=0,374$). В группе робот-ассистированной РПЭ средние сроки удаления уретрального катетера составили $7,6\pm 1,9$ суток, что статистически достоверно меньше что чем в двух других групп ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что техника нервосбережения, а так же выполнение расширенной лимфаденэктомии не влияет на сроки удаления катетера ($p > 0,05$).

Шкала боли

Анализ результатов показал, что средний балл у пациентов в группе РАПЭ составил $4,2\pm 1,0$, что статистически отличалось от пациентов в остальных группах ($p=0,005$). Средний балл в группах ТЛПЭ и ЭППЭ достоверно не отличались ($p=0,106$).

Проведен анализ зависимости выраженности болевых ощущений от различных факторов: возраст, длительность оперативного пособия, объем предстательной железы, ИМТ, онкологический риск, техника нервосбережения, выполнение лимфаденэктомии. Анализ показал полное отсутствие корреляции по этим параметрам.

Ранние онкологические результаты

Из таблицы 2 следует, что процент пациентов с биохимическим рецидивом в группе ТЛПЭ составляла 6,2 % , в группе ЭППЭ составила 5,7 % и 5,5 % в группе РАПЭ, что является статистически недостоверным ($p=0,986$).

Таблица 2. Процент пациентов с биохимическим рецидивом в группах ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ

Признак	Группы наблюдения			p
	РАПЭ (n=73)	ЭППЭ (n=87)	ТЛПЭ (n=65)	
	1	2	3	
Событие рецидив	4 (5,5%)	5 (5,7%)	4 (6,2%)	$p=0,986$

Анализ биохимического рецидива у пациентов, перенесших РПЭ показал, что статический различий в исследуемых группах не выявлено. Однако отмечена прямая зависимость возникновения рецидива согласно онкологическому риску до операции. При оценке ранних онкологических результатов дожития в общей группе пациентов, доля цензурированных (то есть без наличия данных за биохимический рецидив) случаев составила 92,2%. Среднее время безрецидивного дожития для всех пациентов составило $17,98 \pm 0,19$ месяцев (ДИ 95%).

Так же нами проведена оценка влияния ряда факторов на длительность выживаемости после оперативного лечения рака простаты. В регрессионной модели Кокса в качестве статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на длительность выживаемости после оперативного лечения рака простаты, были определены: лапароскопический доступ, нервосбережение, Т-стадия, высокий уровень PSA до операции, балл по Глисону. По данным построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,894 \pm 0,28$ (ДИ 95% 0,839-0,950), что соответствует высокому качеству прогностической модели (диаграмма №4).

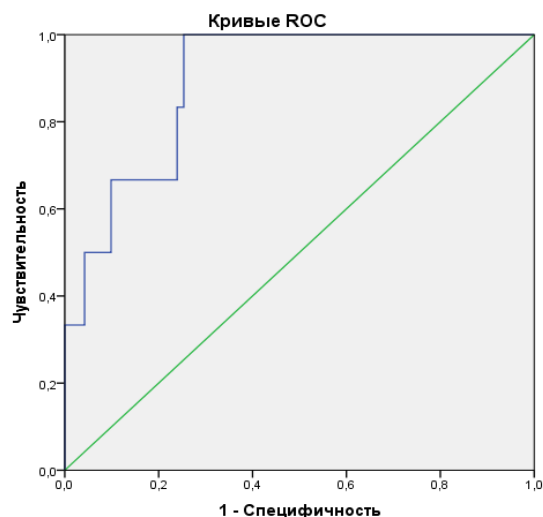


Диаграмма 4. ROC-кривая регрессионной модели Кокса длительности безрецидивной выживаемости после оперативного лечения рака простаты

Осложнения РПЭ.

Анализ частоты осложнений показал сопоставимые с литературными данными результаты. Осложнений по Clavien-Dindo класса III-V не отмечено. Основной процент осложнений соответствовал Clavien I, а самым частым из них были инфекционные осложнения в виде лихорадки выше 38 С и динамическая кишечная непроходимость в группе ТЛПР ПЭ (таблица 3).

Таблица 3. Частота осложнений по Clavien-Dindo РПЭ в группах сравнения (n=225)

Осложнения	РПЭ, % (n=73)	ТЛПР, % (n=65)	ЭППЭ, % (n=87)
Clavien I			
Несостоятельность анастомоза	1,3	4,6	2,3
Лихорадка > 38°С	2,7	6,1	1,1
Лимфоцеле	1,3	4,6	1,1
Динамическая кишечная непроходимость	2,7	9,2	0
Clavien II			
Кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии	2,7	3,0	1,1
Рубцовая деформация пузырно-уретрального анастомоза	0	1,5	1,1
Лимфоцеле	1,3	1,4	1,1

Суммарный процент осложнений РПЭ составил 12, ТЛПР 30%, а ЭППЭ всего 7,8%. Исходя из этого можно сделать вывод, что наихудший результат по интра- и послеоперационным осложнениям показала ТЛПР, при абсолютно сопоставимых с РПЭ объемах оперативного пособия, последняя показала выгодное отличие по количеству

осложнений. Таким образом, при равных условиях и объемах операции, робот-ассистированная радикальная простатэктомия является предпочтительным методом.

Оценка функциональных результатов

Одним из важнейших вопросов, которые ставит перед хирургом пациент, является качество жизни после операции. В нашей работе был проведен анализ удержания мочи посредством опросников DRIP-test, ICIQ-UI Short Form и 24-часовой pad-test, а также оценка эректильной функции и качества жизни.

Удержание мочи после РПЭ

Отмечено, что значительное большинство пациентов, в не зависимости от оперативного доступа, субъективно чувствовали улучшение удержания мочи через 12 и 24 месяца после оперативного лечения ($p=0,629$).

Таблица 4. Субъективная оценка пациентов удержания мочи в группах ТЛПЭ, ЭППЭ, РАПЭ

Удержание	Группы наблюдения			p
	Роботическая (n=73)	Экстраперитонеоскопическая (n=87)	Лапароскопическая (n=65)	
	1	2	3	
Ухудшение	11 (15,1%)	14 (16,1%)	7 (10,8%)	p=0,629
Улучшение	62 (84,9%)	73 (83,9%)	58 (89,2%)	
Итого	73(100,0%)	87 (100,0%)	65(100,0%)	

Для прогнозирования полного удержания мочи после оперативного лечения рака простаты по итогам периода наблюдения был проведен множественный логистического регрессионный анализ. Повышают вероятность полного удержания применение роботического доступа и выполнение нервосбережения (Диаграмма 5). По данным построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,768 \pm 0,034$ (ДИ 95% 0,701-0,834) ($p < 0,001$).

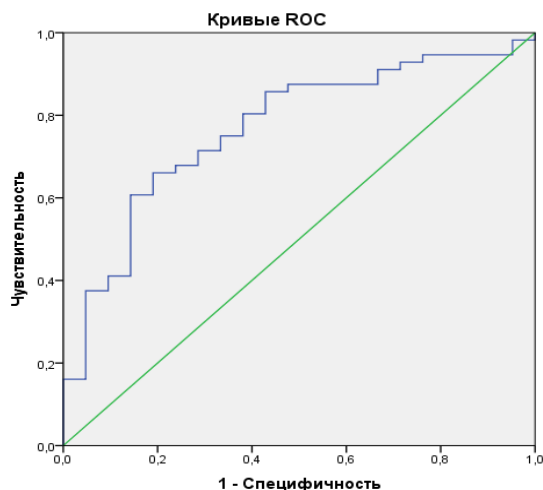


Диаграмма 5. ROC-кривая регрессионной модели прогнозирования полного удержания мочи в течение 24 месяцев наблюдения после оперативного лечения рака простаты

При сравнении балльной оценки удержания мочи после удаления катетера статистически значимых различий не отмечалось. Оценка составила от $2,9 \pm 0,4$ до $3,0 \pm 0,3$ баллов, а значит, у всех пациентов в трех группах после удаления катетера отмечалось преимущественно стрессовое недержание мочи. Отмечено, что был некоторый процент пациентов в группе робот-ассистированной РПЭ, которые после удаления катетера полностью удерживали мочу.

Таблица 5. Статистические показатели оценки удержания мочи и дизурии в группах ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ

Признак	Группы			p
	Роботическая (n=73)	Экстраперитонео- скопическая (n=87)	Лапароскопич- еская (n=65)	
	1	2	3	
Удержание мочи после удаления катетера, баллы	$2,9 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$p_{1-2}=0,949$ $p_{1-3}=0,495$ $p_{2-3}=0,448$
Удержание через 12мес по Drip Test, баллы	$1,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,6$	$p_{1-2}=0,918$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,017$
Удержание через 24 мес. по DripTest, баллы	$2,3 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,5$	$p_{1-2}=0,032$ $p_{1-3}=0,897$ $p_{2-3}=0,013$
Удержание по ICIQ через 12 мес., баллы	8,0 (6,0; 12,0)	11,0 (8,0; 14,0)	15,0 (11,0; 18,0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Удержание по ICIQ через 24 мес., баллы	3,0 (0,0; 6,0)	7,0 (4,0; 10,0)	10,0 (4,5; 12,5)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,017$

Через 24 месяца оценка по ICIQ в баллах статистически значимо была ниже в первой группе 3,0 (0,0; 6,0 баллов), что соответствовала легкой степени недержания мочи, по сравнению со второй (7,0 (4,0; 10,0) баллов) и третьей (10,0 (4,5; 12,5) баллов) группами ($p < 0,001$), что соответствовала средней степени недержания мочи. Различия между второй и третьей группами также носили значимый характер ($p = 0,017$) (диаграмма б).

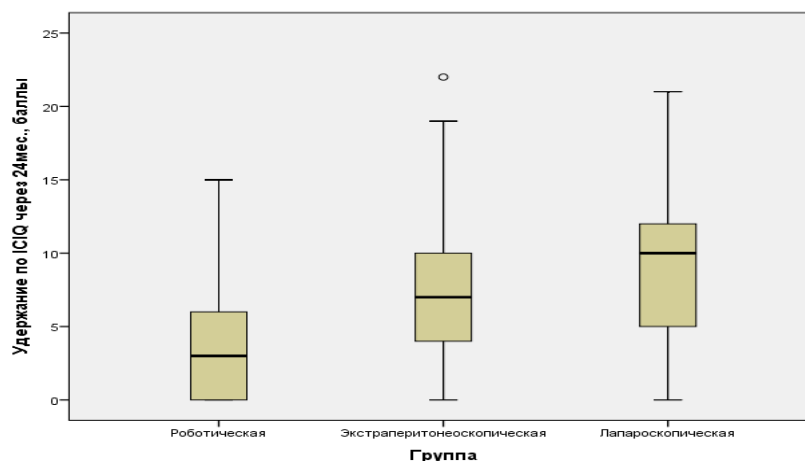


Диаграмма 6. Баллы по ICIQ-SF через 24 месяцев после РПЭ в группах ТЛПЭ, ЭППЭ, РАПЭ

Эректильная функция после РПЭ.

Для оценки эректильной функции мы использовали общепринятую шкалу МИЭФ-5, по данным которой учитывался результат всех пациентов, кому выполнялась техника нервосбережения. Последняя выполнялась 93 пациентам. В группе робот-ассистированной радикальной простатэктомии техника нервосбережения выполнено чуть больше половины пациентам – 48 (51,6%), а группе ЭППЭ выполнено 31 пациенту (33,3%), а в группе лапароскопической простатэктомии техника НС выполнена 14 пациентам (15,1%), что статистически значимо отличалось от первой группы ($p < 0,001$) (таблица 6).

Таблица 6. Процент пациентов в группах ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ с учетом сохранения СНП

Показатели	Группы наблюдения		p
	Без нервосбережения (n=132)	Нервосбережение (n=93)	
	1	2	
Роботическая	25 (19,0%)	48 (51,6%)*	p<0,001
Экстраперитонеоскопическая	56 (42,4%)	31 (33,3%)	
Лапароскопическая	51 (38,6%)	14 (15,1%)*	
Итого	127(100,0%)	93 (100,0%)	

Статистические показатели оценки эректильной функции в группах ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ проводились через 6,12 и 24 мес.

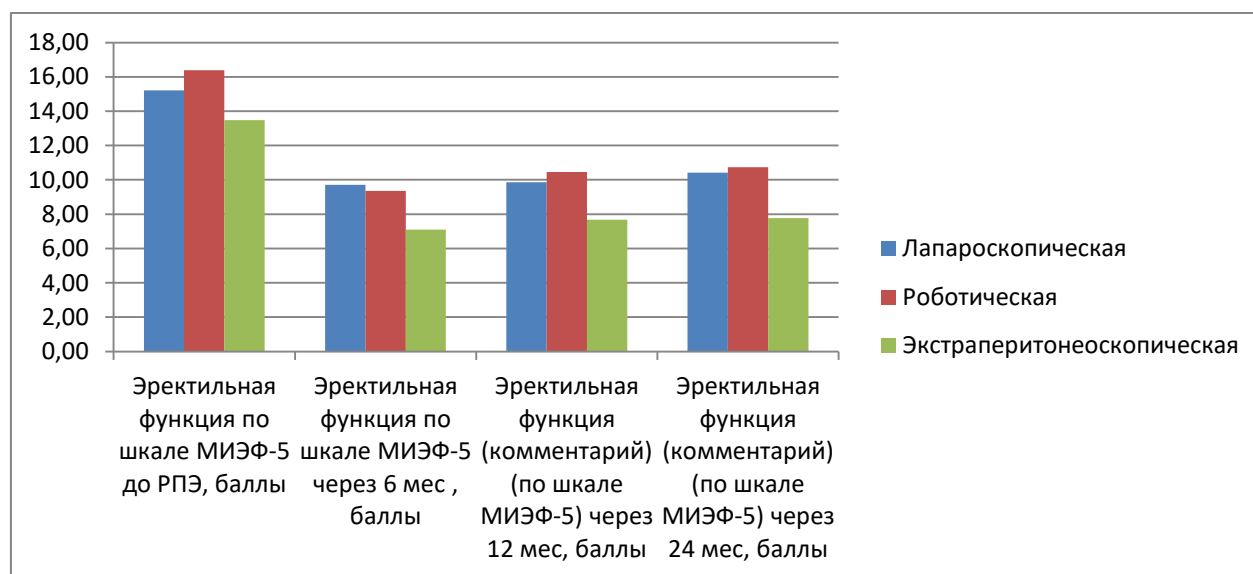


Диаграмма 7. Оценка эректильной функции в группах после ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ через 6,12 и 24 мес.

Через 24 месяца так же наибольшая оценка по МИЭФ-5, характеризовала группу пациентов при робот-ассистированной операции 11,0 (7,0; 14,0), однако статистических различий с группой ТЛПЭ не было 11,0 (6,0; 16,3). Обе эти группы статистически значимо отличалось от аналогичной оценки в группе ЭППЭ 8,0 (4,0; 11,0), показатели в которой не изменились по сравнению с результатами через 12 мес.

Таким образом, можно сделать вывод, что техника выполнения нервосберегающей робот-ассистированной радикальной простатэктомии позволяет полноценно сохранить функциональную способность нервов. Также можно говорить о более быстром восстановлении эректильной функции после выполнения РАПЭ и ТЛПЭ.

Качество жизни

В течение 24-х месяцев после оперативного пособия всем пациентам было предложено оценить качество жизни при имеющихся у них урологических проблемах по шкале от нуля («прекрасно») до шести («очень плохо»). Баллы от нуля до четырех трактовались как удовлетворительное качество жизни; оно было достигнуто у 89,6 % опрошенных больных. По сравнению с двумя другими группами сравнения, оптимальные результаты достигнуты в группе РАПЭ и ЭППЭ ($p = 0,043$): 46,6 % и 52,2 % оценили качество своей повседневной активности и ощущений как «хорошие», в то время как в группе ТЛПЭ преобладало значение «в общем удовлетворительно» (34,4 %) (таблица 7).

Таблица 7. Распределение оценки качества жизни в группах после ТЛПЭ, ЭППЭ и РАПЭ

Шкала качества жизни	Группы наблюдения			p
	Роботическая (n=73)	Экстраперитонеоскопическая (n=87)	Лапароскопическая (n=65)	
	1	2	3	
Прекрасно	2 (2,7%)	2 (2,3%)	1 (1,6%)	p=0,043
Хорошо	34 (46,6%)	45 (51,7%)	22 (34,4%)**	
В общем удовлетворительно	31 (42,5%)	26 (29,9%)	23 (35,9%)	
Смешанное ощущение	5 (6,8%)	8 (9,2%)	5 (7,8%)	
В общем неудовлетворительно	0 (0,0%)	5 (5,7%)*	7 (10,9%)*	
Плохо	1 (1,4%)	1 (1,2%)	6 (9,4%)**	
Очень плохо	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	
Итого	73(100,0%)	87 (100,0%)	65 (100,0%)	

Из таблицы следует, что средний балл по шкале качества жизни в группах РАПЭ и ЭППЭ значимо не отличается.

Предикторы удержания мочи после РПЭ.

Для прогнозирования полного удержания мочи через 24 месяца после хирургического лечения рака простаты использовался метод логистического регрессионного анализа.

В качестве переменной отклика модели рассматривалась бинарная переменная, где 1 – достижение полного удержания мочи через 24 месяца после операции, 0 – отсутствие полного удержания к тому же сроку.

В качестве возможных предикторов рассматривались следующие переменные: индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), возраст (лет), способ операции (1- роботическая, 2 – экстраперитонеоскопическая, 3 - лапароскопическая), объем предстательной железы (см^3).

Модель логистической регрессии математически представляет собой зависимость логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации факторных переменных. Соответственно, вероятность наступления прогнозируемого события может быть представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}}$$

где,

p – вероятность прогнозируемого события,

e – математическая константа 2,72,

b_0 – константа модели,

$b_{1..n}$ – коэффициент при предикторной переменной $x_{1..n}$, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных,

n – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом принудительного и пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке значения коэффициента детерминации R^2 , показывающего долю влияния предикторов, включенных в модель на дисперсию зависимой переменной.

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

Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели.

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$, соответствующей отношению вероятности наступления прогнозируемого события к вероятности его отсутствия (OR). При положительном коэффициенте b , значение $\exp(b)$ превышает 1 и шансы наступления прогнозируемого события возрастают. Отрицательный коэффициент b и величина $\exp(b) < 1$ указывают на снижение шансов.

Чувствительность и специфичность предикторов оценивалась при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

С целью предварительной оценки статистической значимости предикторов на основании данных 225 пациентов, после хирургического лечения рака простаты, методом принудительного включения была построена логистическая регрессионная модель прогнозирования полного удержания мочи через 24 месяца после операции (таблица 8).

Таблица 8. Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования полного удержания мочи через 24 месяца после хирургического лечения рака простаты

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Станд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp (b)	95% Доверит. интервал для Exp (b)	
						Нижняя	Верхняя
ИМТ (кг/м ²)	0,009	0,039	0,052	0,820	1,009	0,935	1,088
Возраст	-0,039	0,025	2,558	0,110	0,961	0,916	1,009
Оперативный доступ	-0,862	0,195	19,608	<0,001	0,422	0,288	0,619
Объем ПЖ (см ³)	0,0003	0,005	0,003	0,957	1,000	0,990	1,011
Константа	3,522	1,900	3,436	0,064	33,853		

Из таблицы следует, что единственным статистически значимым предиктором, влияющим на полное удержание мочи через 24 месяца после операции является оперативный доступ. Причем повышает вероятность достижения полного удержания мочи использование роботического вмешательства, а понижает использование лапароскопической операции.

Далее методом пошагового отбора была построена регрессионная модель, основанная на использовании в качестве предиктора характера оперативного доступа:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-1,038 + 1,690x_1)}}$$

где

p – вероятность полного удержания мочи через 24 месяца после операции;

x_1 – вид операции (1- роботическая, 0 – другие доступы),

Модель статистически значима ($p < 0,001$, $\chi^2 = 28,99$), и является согласованной по Хосмеру-Лемешеву.

Таблица 9. Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования полного удержания мочи через 24 месяца после хирургического лечения рака простаты на основании характера оперативного доступа

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp(b)	95% Доверит. интервал для Exp(b)	
						Нижняя я	Верхняя я
Оперативный доступ	1,690	0,375	20,337	<0,001	5,421	2,600	11,302
Константа	-1,038	0,282	13,526	<0,001	0,354		

Для данной модели коэффициент детерминации $R^2=0,163$, что показывает статистически значимое объяснение выбором вида оперативного вмешательства изменений переменной отклика на 16,3%. При этом модель имеет специфичность 81,3% (предсказывает отсутствие удержания мочи в 81,3% случаев), и специфичность (точность прогнозирования удержания мочи) – 52,7%. Общий процент корректных предсказаний составил – 69,8%.

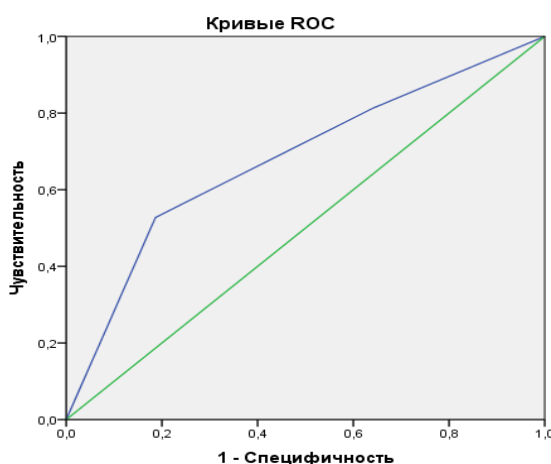


Диаграмма 8. ROC регрессионной модели прогнозирования полного удержания мочи через 24 месяца после хирургического лечения рака простаты

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,697 \pm 0,037$ (ДИ 95% 0,606-0,752; $p < 0,001$), что соответствует среднему качеству прогностической модели.

Таким образом, была получена статистически значимая прогностическая регрессионная модель в отношении полного удержания мочи через 24 месяца после операции, использующая в качестве предиктора вид оперативного вмешательства. На

основании этой модели полное удержание мочи через 24 месяца на 16,3% достоверно объясняется выбором роботической операции.

Исходя из полученных данным, можно сделать вывод, что для сохранения эректильной функции и удержания мочи идеальным является пациент с изначально высоким баллом МИЭФ-5, объемом простаты < 80 см, и которому выполнена робот-ассистированная нервосберегающая радикальная простатэктомия, однако экстраперитонескопический доступ показал результаты, сопоставимые с РАПЭ при условии выполнения нервосбережения без лимфаденэктомии.

ВЫВОДЫ

1. Процент удержания мочи (0-1 прокладка в день) у пациентов через 12-24 месяца, которым была выполнена эндовидеохирургическая простатэктомия, составил 78,5% и 84,5% соответственно. Наилучшие результаты были показаны в группе робот-ассистированной ПЭ - 89%, что статистически достоверно отличалось в группах ЭППЭ и ТЛПР 82,7 и 81,5% соответственно.
2. Полное удержание мочи через 12 месяцев сильно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) - $r=0,137$, $p=0,040$. Баллы по опроснику ICIQ-SF через 12 месяцев обратно коррелирует с нервосбережением $r=-0,189$, $p=0,004$. PAD-test через 12 месяцев также обратно коррелирует с нервосбережением $r=-0,146$, $p=0,028$.
3. Сравнительный анализ эректильной функции через 12-24 месяца, оцененной по МИЭФ-5, в зависимости от доступа показал, что пациенты с изначально высоким баллом МИЭФ-5 до операции, быстрее восстанавливали эректильную функцию вне зависимости от вида доступа ($p=0,004$). Однако в группе РАПЭ отмечены наилучшие результаты через 12-24 месяцев.
4. Эректильная функция (по шкале МИЭФ-5) коррелирует с объемом ПЖ через 12 мес. ($r=0,596$, $p=0,025$) и через 24 мес. ($r=0,573$, $p=0,032$).
5. Восстановление эректильной функции после нервосберегающей РПЭ прогностически выше при объеме простаты < 80 куб.см и не зависит от выбора доступа.
6. Частота биохимического рецидива через 12-24 мес. была выше у пациентов умеренного и высокого онкологического риска вне зависимости от выбранного доступа ($p=0,986$) и составила: в группе РАПЭ - 5,5%, ЭППЭ- 5,7%, ТЛПР-6,2%.

7. Тяжелых осложнений в группах сравнений (Clavien-Dindo III-IV) не отмечено. Общий процент осложнений по Clavien-Dindo I в группе РАПЭ составил 8%, ЭППЭ 4,5%, ТЛПР 24,3%. Общий процент осложнений по Clavien-Dindo II в группе РАПЭ составил 4%, ЭППЭ 3,4%, ТЛПР 5,9%.

8. Среди пациентов всех 3-х групп объем кровопотери сильно коррелирует с объемом ПЖ ($r=0,153$, $p=0,021$) и с временем операции ($r=0,362$, $p<0,001$).

9. Оценка качества жизни пациентов на основании шкалы боли (VAS) показала достоверно сравнимые результаты в группах робот-ассистированной и экстраперитонеоскопической РПЭ 46,6 % и 52,2 % соответственно ($p = 0,043$) с некоторым преимуществом после ЭППЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Критерием выбора для нервосберегающей РПЭ являются больные с хорошей эректильной функцией по МИЭФ-5 до операции. Выбор доступа не имеет прогностической значимости для сохранения эректильной функции, однако робот-ассистированная простатэктомия показала наилучший результат по МИЭФ-5 через 12 и 24 мес. после операции.

2. Выбор доступа РПЭ в пользу робот-ассистированного определяется более ранними сроками восстановления удержания мочи через 12 мес., однако не имеет статистически значимой разницы с ЭППЭ через 24 мес.

3. С целью улучшения удержания мочи после РПЭ, рекомендовано выполнять нервосберегающую технику, так как между ними отмечена обратная корреляция через 12 мес.

4. Рекомендовано после РПЭ использовать опросник ICIQ-SF, который является валидным инструментом для определения влияния инконтиненции на качество жизни пациентов.

5. Целесообразно устанавливать эпидуральный блок всем пациентам вне зависимости от вида оперативного доступа, так как он достоверно снижает болевой синдром в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. D.Chinenov. Comparative results of cryoablation and laparoscopic radical prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer / D.Chinenov, L.Rapoport, E.Shpot, D. Enikeev, **Ya.Chernov**, M.Taratkin, D. Korolev // Urologia Journal, Italy, March 25, 2018. vol. 85, 2: pp. 68-72.
2. Leonid Rapoport. Radical prostatectomy performed via robotic, transperitoneal and extraperitoneoscopic approaches: functional and early oncological outcomes / Leonid Rapoport, O. Yossepowitch, E. Shpot, D. Enikeev, D. Chinenov, **Ya. Chernov**, M. Yurova // Central European Journal of Urology. Published online: Oct.30, 2018
3. Шпотъ Е.В. Эректильная дисфункция, ассоциированная с радикальной простатэктомией: целесообразность и способы сохранения потенции / Шпотъ Е.В., Чиненов Д.В., Амосов А.В., **Чернов Я.Н.**, Юрова М.В., Лернер Ю.В. // **Урология.** № 2, 2018 С.75-82;
4. П.В. Глыбочко. МпМРТ/УЗИ fusion-биопсия в диагностике рака предстательной железы. Наш опыт / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев, Д.В. Чинёнов, Г.Е. Крупинов, К.Б. Пузаков, А.В. Кошкарев, Ю.В. Лернер, Н.В. Петровский, З.К. Джалаев, **Я.Н. Чернов** // **Урология.** № 3, 2018 С.98-104;
5. Шпотъ Е.В. Сравнительная оценка эректильной функции у больных после эндовидеохирургических способов радикальной простатэктомии / Шпотъ Е.В., Амосов А.В., Чиненов Д.В., **Чернов Я.Н.** // **Вопросы урологии и андрологии.** 2018. Т. 6. № 2. С. 12-17.
6. **Shpot E.** Robotic radical prostatectomy: preliminary functional results of prostate cancer treatment / Shpot E., Chinenov D., **Chernov Ya.**, Proskura A., Iurova M. // В книге: science4health 2018 Материалы IX Международной научной конференции. 2018. С. 93.
7. Амосов А.В. Криоабляция рака простаты в сравнении с радикальной простатэктомией экстраперитонеоскопическим доступом / Амосов А.В., Шпотъ Е.В., Чинёнов Д.В., Еникеев Д.В., **Чернов Я.Н.** // **Уральский медицинский журнал.** 2018. № 9 (164). С. 126-128.