

АННОТАЦИЯ

**диссертационной работы Умурзакова Хусана Талипбаевича на тему
«Совершенствование радикального лечения рака предстательной
железы экстраперитониальным эндоскопическим методом»
представленной на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 8D10102 «Медицина»**

Актуальность темы исследования:

Рак предстательной железы (РПЖ) - одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин, занимающая 3 место в структуре заболеваемости и 5 место в структуре смертности среди мужчин в Республике Казахстан.

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ). В последнее двадцать лет основной предпочтением отводится эндоскопическим методам лечения минимально инвазивные операции радикальной простатэктомии исторически развивались от лапароскопической радикальной простатэктомии, описанной Шюсслером и др. в 1992 году, до робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРПЭ), описанной Биндером и др. в 2003 году.

Внедрение экстраперитониального эндоскопического лечения при РПЖ позволяет существенно уменьшить степень повреждения окружающих опухоль тканей и, тем самым, добиться лучшего заживления, адекватного косметического эффекта и снижения частоты осложнений.

Для выбора метода лечения нами модернизирован и разработан подход экстраперитониального лапароскопического радикального лечения при РПЖ, который в РК еще не использовался.

Цель диссертационного исследования: Оптимизировать экстраперитониальный эндоскопический метод радикального лечения рака предстательной железы

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологическую ситуацию рака предстательной железы и ее динамику в популяции Казахстана за 2012-2021 годы (10 лет).
2. Разработать способ подготовки операционного поля для выполнения лапароскопического экстраперитониального метода лечения РПЖ
3. Провести сравнительный анализ клинической эффективности, модифицированной лапароскопической экстраперитониальной простатэктомии и традиционной лапароскопической интраперитониальной простатэктомии.
4. Оценить качество жизни пациентов, перенесших лапароскопическую экстраперитониальную простатэктомию.

Методы исследования.

На первом этапе исследования были проанализированы данные по заболеваемости и смертности от РПЖ в Казахстане за период 2012-2021 годов. Материалами для данного этапа исследования стали Форма №35 «Отчет о больных злокачественными новообразованиями» и «Показатели

онкологической службы Республики Казахстан» за период 2012-2021 годы. Были изучены: заболеваемость, смертность от РПЖ, а также доля случаев раннего выявления РПЖ (I-II стадии). Были учтены все случаи заболеваемости и смертности РПЖ, зарегистрированные за указанный период. Интенсивные эпидемиологические показатели были вычислены на 100 000 мужчин населения. Для оценки динамики изучаемых показателей использовался метод определения трендов - восходящих (рост значений изучаемых эпидемиологических показателей) или нисходящих (снижение значений). Для количественного анализа и оценки статистической значимости полученных трендов использовался метод однофакторной линейной регрессии.

На втором этапе исследования разработан способ подготовки операционного поля для выполнения лапароскопического экстраперитонеального метода лечения РПЖ.

На следующем этапе нашего исследования проводился сравнительный анализ клинических исходов пациентов, перенесших модифицированную лапароскопическую экстраперитонеальную радикальную простатэктомию (МЛЭРПЭ) и традиционную лапароскопическую интраперитонеальную радикальную простатэктомию (ТЛИРПЭ). В основную группу вошли данные 45 пациентов, которым проводилась модифицированная МЛЭРПЭ, в условиях ВКО МЦОиХ в г. Усть-Каменогорске. В контрольную группу вошли истории болезни 53 человек, которым проводилась ТЛИРПЭ, по данным ВКО МЦОиХ, ЦЯМиО в г. Семей и КазНИИОиР в г. Алматы за период 2017-2021 год. Перед началом исследования было получено одобрение Этического комитета Медицинского университета Семей (Протокол №2, 18 октября 2019 г.). Был получен Патент на изобретение РК №35437, от 31.12.2021 года «Способ подготовки операционного поля для выполнения экстраперитонеального эндоскопического лечения опухолей предстательной железы». Мы сравнили клинические результаты, такие как анализ крови, продолжительность операции и пребывание в стационаре после МЛЭРПЭ и ТЛИРПЭ. Вся информация о лечении пациентов была получена из информационной системы «Комплексная медицинская информационная система» (КМИС). Предоперационные, периоперационные и послеоперационные данные были отсканированы и записаны ретроспективно с помощью нашей системы сбора данных. Предоперационные клинические данные включали возраст, индекс массы тела (ИМТ), сывороточный простатспецифический антиген (ПСА), показатель Глисона при биопсии. Периоперационные параметры включали время операции, кровопотерю, интраоперационные осложнения и выполнена диссекция тазовых лимфатических узлов (ДТЛУ) и сохранен ли сосудисто-нервный пучок (СНП). Послеоперационные параметры включали изменение уровня гемоглобина, эритроцитов, время выписки, время удаления катетера, экстракапсулярную, лимфоваскулярную, периневральную инвазию семенных пузырьков и инвазию лимфатических узлов. Мы использовали стратификацию риска D'Amico для определения предоперационного риска, и

пациенты были классифицированы как группы низкого, среднего и высокого риска.

На четвертом этапе проводилась оценка качества жизни пациентов, перенесших МЛЭРПЭ и ТЛИРПЭ. Инструментом оценки был Вопросник EORTC QLQ-C30, который доступен в онлайн формате: <https://qol.eortc.org/>. В опросе приняли участие 85 респондентов, из них 41 участников опроса, перенесших МЛЭРПЭ, в условиях ВКО МЦОиХ в г. Усть-Каменогорске, и 44 респондентов, перенесших ТЛИРПЭ. Перед началом исследования было получено одобрение Этического Комитета Медицинского университета Семей (Протокол №2, 18 октября 2019 г.). Опрос проводился с июля 2021 по декабрь 2021 год. Все участники исследования дали информированное согласие после ознакомления с целью исследования. Критерии включения: добровольное согласие на участие в исследовании, подтвержденные данные о перенесенном МЛЭРПЭ или ТЛИРПЭ из ЭРСБ. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, другой вид онкологического заболевания, другой вид хирургического вмешательства.

Состоящий из 30 вопросов опросник EORTC QLQ-C30 включает в себя глобальную шкалу качества жизни, пять функциональных шкал (физическое, ролевое, эмоциональное, социальное, когнитивное функционирование), три симптомные шкалы (боль, тошнота/рвота, утомляемость) и шесть отдельных пунктов (потеря аппетита, запор, диарея, одышка, бессонница). Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 100, где большее значение соответствует лучшему качеству жизни и/или уровню функционирования. Для преобразования баллов использовался онлайн калькулятор EORTC QLQ-C30 - Awell Score https://score.awellhealth.com/calculations/eortc_qlq_c30. Преобразованные баллы использовались для статистического анализа во всех доменах, и уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$ для всех анализов.

Объект исследования: все зарегистрированные случаи заболеваемости и смертности от РПЖ за 2012–2021 годы. Пациенты, перенесшие МЛЭРПЭ и ТЛИРПЭ.

Предмет исследования: Модифицированная лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия.

Для проведения оперативного вмешательства используется «Видеоэндоскопический комплекс с разрешением изображения Full HD или 3D для лапароскопических операций». Производитель: Olympus Medical System Corp. Япония. На рисунке 1-4 представлены пояснения предложенной методики. Рисунок 1 показывает расположение троакаров при выполнении модифицированной экстраперитонеальной лапароскопической простатэктомии, где троакары №1 и №5 имеют размер 10 мм, а №2, №3 и №4 - 5 мм. Рисунок 2 демонстрирует, как троакары 2, 3, 4 и 5 устанавливаются под контролем пальца. Рисунок 3 показывает, как производится пальпация нижних чревных сосудов изнутри.

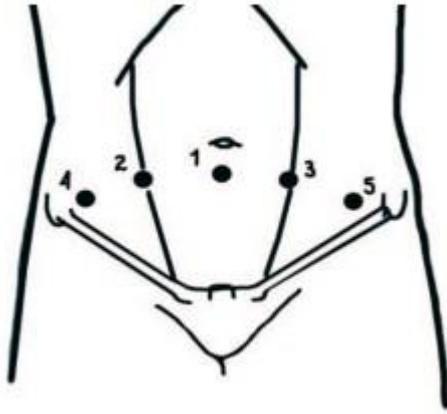


Рисунок 1. Расположение троакаров



Рисунок 2. Установление рабочих троакаров под контролем указательного пальца. [Из собственного фотоархива]



Рисунок 3. Пальпация нижних чревных сосудов изнутри. [Из собственного фотоархива]

Способ выполнения процедуры предусматривает положение пациента на спине с углом наклона туловища 30-45 градусов. Далее производится разрез длиной 2 см вдоль средней линии на расстоянии 1 см ниже пупка (Рисунок 3, 4).



Рисунок 4. Вид операционного поля. [Из собственного фотоархива]

Затем выполняется вскрытие переднего листка апоневроза и отведение прямой мышцы живота, после чего производится пальцевая диссекция для доступа к Ретциеву пространству. Далее в направлении лона проводят баллон диссектор, в который инсуфлируется до 800 мл газа под визуальным контролем.

По завершению создания рабочего пространства, производится удаление баллон-диссектора. С помощью указательного пальца брюшина отслаивается и перемещается в боковые стороны операционного поля. Затем, под контролем указательного пальца, устанавливаются четыре рабочих троакара (как показано на рисунке 2), в то время как нижние надчревные сосуды пальпируются изнутри. Затем производится установка оптического троакара, а мочевого пузыря отслаивается от передней брюшной стенки и лонной кости тупым и острым путем. Мочевой пузырь не увеличен. Простата визуализируется без признаков прорастания опухоли в соседние органы.

Последовательно аппаратом LigaSure перерезают лобково-предстательные связки, расположенные между поверхностными ветвями

дорсальной вены полового члена (дорсальный венозный комплекс), до достижения мочеиспускательного канала. После захвата верхушки предстательной железы, катетер Фолея №16 вводится через нее, и манжетка раздувается в мочевом пузыре. Затем происходит постепенное отслаивание задней поверхности предстательной железы от прямой кишки, при этом катетер перемещается вверх. Аппаратом LigaSure пересекают боковой нервно-сосудистый пучок предстательной железы с обеих сторон. В процессе мобилизации задней поверхности предстательной железы и семенных пузырьков, лигируют сосуды, питающие боковые стенки предстательной железы и семенные пузырьки. Проводится пересечение семявыносящих протоков, а затем пересекается шейка мочевого пузыря с целью удаления предстательной железы и семенных пузырьков в едином блоке. При этом шейка мочевого пузыря частично сохраняется, а устья мочеточников контролируются. Катетер Фолея проводят через уретру в мочевой пузырь, раздувают манжетку. Далее мобилизуется боковая поверхность мочевого пузыря до бифуркации подвздошных сосудов справа и слева. Проводится лимфа-диссекция наружных и внутренних подвздошных сосудов, и обтураторной ямки, при этом контролируют мочеточник и обтураторный нерв. Мочевой пузырь подтягивается к уретре, накладываемся однорядный шов на анастомоз уретро-везикальный. Выполняется гемостаз. Если кровотечение не обнаружено, после операции оставляется дренажная трубка, проходящая внебрюшинно в малый таз и выходящая наружу через кожу. Троякары удаляются под контролем эндовидеоскопа. Проводится послойное ушивание раны. Накладывается асептическая повязка на рану.

Основные положения, выносимые на защиту.

Эпидемиологические показатели РПЖ в Казахстане за период с 2012 по 2021 годы имели стабильный характер, без динамических изменений в сторону резкого повышения или снижения показателей. В отдельных регионах РК наблюдались статистически значимые тренды изменения показателей 5-ти летней выживаемости и раннего обнаружения РПЖ.

Модифицированная лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная простатэктомия предотвращает возникновения ранних послеоперационных осложнений, а также осложнений в позднем послеоперационном периоде.

Общее состояние здоровья пациентов, перенесших ЛПЭ соответствует среднему уровню по шкале оценки КЖ. Физическая функция имела самый низкий показатель среди функциональных шкал у пациентов, перенесших ЛРПЭ. В группе респондентов, перенесших МЛЭРПЭ показатели по функциональным шкалам, были лучше, также по шкале «боль» в группе ТЛИРПЭ средний ранг был статистически выше, чем в группе МЛЭРПЭ.

Основные результаты исследования.

За период 2012-2021 годы были обнаружены статистически незначимые восходящие и нисходящие тренды как для заболеваемости РПЖ ($p=0,702$), так и для смертности от данного заболевания ($p=0,150$). Динамика 5-ти летней выживаемости в РК с 2012 по 2021 имела тенденцию к снижению.

Выявляемость РПЖ на I–II стадиях имела почти одинаковые показатели, выявляемость РПЖ на III стадии снизилось, а на IV стадии возросла.

МЛЭРПЭ помогает избежать повреждения брюшины, предотвращает проникновение газа в брюшную полость и уменьшает риск повреждения сосудов таза. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина в группе перенесших ТЛИРПЭ по сравнению с группой МЛЭРПЭ. Также выявлено статистически значимое снижение уровня эритроцитов в группе ТЛИРПЭ по сравнению с группой МЛЭРПЭ. Для проведения ТЛИРПЭ требовалось дольше времени, чем для МЛЭРПЭ, разница в длительности операции была статистически значима. При этом, пребывания пациентов в стационаре было дольше у пациентов, перенесших ТЛИРПЭ, чем для пациентов, перенесших МЛЭРПЭ.

Среднее значение по общему состоянию здоровья у респондентов, перенесших МЛЭРПЭ был выше, чем у респондентов, перенесших ТЛИРПЭ. Баллы по физическому, ролевому эмоциональному функционированию были выше у респондентов группы МЛЭРПЭ, чем у опрошенных группы ТЛИРПЭ. Когнитивная функция, социальное функционирование у респондентов обеих групп была на достаточно высоком уровне. Пациенты перенесшие традиционный метод вмешательства имели более выраженные проблемы со здоровьем, чем пациенты перенесшие модифицированный метод вмешательства.

Научная новизна работы.

Впервые проведен анализ эпидемиологических показателей рака предстательной железы по Республике Казахстан.

В ходе работы впервые разработан способ модификации экстраперитонеальной лапароскопической расширенной радикальной простатэктомии.

Впервые проведена оценка качества жизни больных с раком предстательной железы после лапароскопической радикальной простатэктомии.

Теоретическая и практическая значимость.

Диссертационная работа является авторским научным трудом Умурзакова Хусана Талипбаевича, выполненная непосредственно диссертантом под руководством научных консультантов. Проведено более 100 расширенных операций при раке предстательной железы экстра и итраперитонеальными лапароскопическими методами. Автором тщательно проработан литературный обзор по выбранному научному направлению, разработан протокол исследования, самостоятельно разработан способ подготовки операционного поля для выполнения, расширенного лапароскопического экстраперитонеального метода лечения РПЖ. Автором осуществлялся сбор материалов и их обработки с дальнейшим анализом, интерпретацией, а также описанием полученных результатов и формулировкой выводов. Диссертантом были подготовлены и опубликованы статьи, описания к патентам, а также рукопись настоящей диссертации.

Личный вклад автора.

Диссертационная работа является авторским научным трудом Умурзакова Хусана Талипбаевича, выполненная непосредственно диссертантом под руководством научных консультантов. Автором тщательно проработан литературный обзор по выбранному научному направлению, разработан протокол исследования, самостоятельно разработан способ подготовки операционного поля для выполнения, расширенного лапароскопического экстраперитонеального метода лечения РПЖ. Автором осуществлялся сбор материалов и их обработки с дальнейшим анализом, интерпретацией, а также описанием полученных результатов и формулировкой выводов. Диссертантом были подготовлены и опубликованы статьи, описания к патентам, а также рукопись настоящей диссертации.

Выводы:

Таким образом, анализ динамики эпидемиологических показателей не обнаружил наличие статистически значимых восходящих и нисходящих трендов как для заболеваемости РПЖ ($B=-0,167$ (95%ДИ: -1,140; 0,805), $p=0,702$), так и для смертности от РПЖ ($B=-4,387$ (95 % ДИ: -10,7;1,97), $p=0,150$). В Восточно-Казахстанской области эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью РПЖ оказалась наиболее неблагоприятной. Выявлен статистически значимый тренд снижения заболеваемости РПЖ в г. Алматы ($B=-0,289$ (95%ДИ: -0,289; 0,023), $p=0,036$), а в Жамбылской области ($B=-1,733$ (95%ДИ: 0,500; 2,966), $p=0,012$) и Северо-Казахстанской области ($B=-0,190$ (95%ДИ: 0,000; 0,381) $p=0,050$) отмечается статистически значимое увеличение показателей заболеваемости. Показатель смертности от РПЖ был самым высоким в Северо-Казахстанской области. Не выявлены статистически значимые тренды снижения и повышения показателей смертности от РПЖ в регионах РК. За период 2012–2021 годов эпидемиологическая ситуация с РПЖ в Казахстане имеет устойчивую тенденцию к улучшению, но при этом регионы страны существенно различаются как по исходным значениям эпидемиологических показателей, так и по наблюдаемым тенденциям их изменения.

При модифицированной лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии (МЛЭРПЭ) рекомендуется устанавливать четыре рабочие троакары под контролем указательного пальца, пальпируя нижние надчревные сосуды изнутри, что способствует предотвращению повреждение сосудов и брюшины, что улучшает качество операции. МЛЭРПЭ исключает возникновение перитонитов в раннем послеоперационном периоде, а также образование спаечных процессов в позднем послеоперационном периоде.

Риск осложнений по Д'Амико в группах пациентов с МЛЭРПЭ и ТЛИРПЭ оценивался как низкий. Для проведения ТЛИРПЭ требовалось дольше времени, чем для МЛЭРПЭ, разница была статистически значима ($p=0,000$). В группе пациентов после ТЛИРПЭ наблюдалось статистически значимое снижение среднего послеоперационного уровня гемоглобина ($p=0,000$) и эритроцитов ($p=0,000$) по сравнению с пациентами группы

МЛЭРПЭ. В группе ТЛИРПЭ среднее пребывания в стационаре было дольше, чем в группе МЛЭРПЭ, различие статистически значимое ($p=0,000$). Анализ исходов после МЛЭРПЭ и ТЛИРПЭ выявил возникновения осложнений у десяти пациентов (19,0%) в группе ТЛИРПЭ и у трех пациентов (6,6%) группы МЛЭРПЭ.

Общее состояние здоровья опрошенных обеих групп соответствовало среднему уровню по шкале оценки КЖ. Из симптомов больше всего респондентов беспокоили усталость, боль и бессонница. Жалобы на тошноту/рвоту были выражены незначительно в обеих группах. Выявлены статистически значимые различия в физическом, ролевом, социальном функционирования между респондентами обеих групп. В группе респондентов, перенесших МЛЭРПЭ данные показатели, были лучше. По шкале «боль» в группе ТЛИРПЭ средний ранг был статистически выше, чем в группе МЛЭРПЭ.

Апробация и реализация работы.

Основные положения диссертационной работы доложены на:

1. VII Съезде онкологов и радиологов Казахстана с международным участием 17-18 октября 2019 года, г. Нур-Султан
2. I Центрально-Азиатском конгрессе урологов САСУ. 25-26 октября 2019 года, г. Алматы
3. Международной онлайн-конференции «Онкология Казахстана. Вчера, сегодня, завтра» 10-11 декабря 2020 год, г. Алматы
4. VIII Съезде онкологов и радиологов Казахстана с международным участием. 14-16 октября 2021 года, г. Туркестан
5. Научно-практической конференции с международным участием: «Новые стратегии диагностики и лечения в онкологии». 25-26 апреля 2022 года, г. Алматы
6. XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27-29 апреля 2022 года. г. Астана
7. Акт внедрения в практику отделения АО «Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии».

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых:

- 1 статья в журнале, входящем в международную базу данных Scopus и Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) – Q3;
- 3 статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан;
- 1 тезис в материале международной научно-практической конференции; получен 1 патент РК на изобретение.
- Патент на изобретение №35437 от 31.12.2021. Способ подготовки операционного поля для выполнения экстраперитонеального эндоскопического лечения опухолей предстательной железы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложения. Диссертация содержит 13 таблицы, 26 рисунков. Список использованной литературы включает 125 источника, из которых 12 на русском языке и 113 – на иностранном языке.