

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Андреевой Юлии Юрьевны на диссертационную работу Кислякова Дмитрия Андреевича на тему: «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.23 - Урология; 14.03.02 - Патологическая анатомия

Актуальность выполненной работы

Диссертация Кислякова Д.А. посвящена актуальной теме для современной патологической анатомии и онкоморфологии - изучению влияния трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком на качество макропрепарата для патоморфологического исследования и возможности определения актуальных и наиболее прогностически значимых патоморфологических параметров опухоли.

В настоящее время рак мочевого пузыря (РМП) занимает второе место в структуре онкоурологических заболеваний, как в Российской Федерации, так и в мире, при этом 75% опухолей на момент выявления ограничены эпителием без разрушения базальной мембраны (стадии pT_a, pT_{is}) или подслизистым слоем стенки (pT₁).

Для улучшения результатов лечения немышечноинвазивного рака мочевого пузыря (НИРМП), необходимо внедрять новые, более эффективные и безопасные подходы к оперативному лечению такие как лазерная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (L-ERBT).

Помимо удаления всех видимых образований, целью первичной операции при НИРМП является получение макропрепарата для точного стадирования опухолевого процесса.

Наиболее распространенная во всем мире операция при НИРМП - традиционная трансуретральная резекция (ТУР) МП не отвечает современным

требованиям онкоурологии и патоморфологии. Наиболее значимыми факторами, негативно влияющими на возможность определения основных морфологических параметров РМП, таких как стадия (T), градация (G), мышечная инвазия, наличие карциномы *in situ*, сосудистая инвазия при ТУР МП являются: нарушение целостности блока «опухоль + резецированная стенка», термическое повреждение тканей, а также беспорядочно перемешанный характер материала с нарушением вертикальной ориентации опухоли. Кроме того, низкое качество препарата при ТУР МП делает определение таких значимых характеристик опухоли как T1-субстадирование и край резекции в значительном числе наблюдений затруднительным или невозможным.

Многими исследованиями было продемонстрировано, что глубина и степень инвазии в собственную пластинку (субстадирование T1) имеют прогностическую ценность. Вместе с тем, в последнее время появляются данные о том, что дополнительные морфологические параметры, такие как негативный край резекции, могли бы стать весомыми аргументами в пользу отказа от рутинной тактики ТУР + reТУР (повторная резекция через 2-6 недель после первой операции) в пользу более оптимальной первичной резекции. Было установлено, что РМП по своей гетерогенности (как по дифференцировке, так и по подтипам) уступает лишь меланоме и раку легкого, что заставляет продолжать поиск методик оперативного лечения, позволяющих получить максимально целостную картину строения опухоли. Определение основных морфологических параметров опухоли влияет на стратификацию пациента в ту или иную группу риска, определяет стратегию адъювантной терапии и режим послеоперационного обследования.

В противовес ТУР МП, при которой происходит послойная резекция массива опухоли, прилежащей стенки и края слизистой оболочки, при L-ERBT опухоль удаляется единым блоком с прилежащим участком детрузора и краем слизистой оболочки.

В многочисленных исследованиях было показано превосходство L-ERBT над традиционной трансуретральной резекцией (ТУРМП) в плане выявления

детрузора в удаленном препарате как суррогатного критерия качественно выполненной резекции. Однако, влияние метода удаления первичной опухоли (ТУРМП или L-ERBT) на возможность определения перспективных параметров опухоли (субстадирования T1 и оценка края резекции), недостаточно изучено.

В связи с этим, проблема, рассматриваемая в кандидатской диссертации Д.А. Кислякова, является важной, как с научной, так и с практической точки зрения.

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации

Обоснованность положений представленной работы определена комплексным подходом к решению поставленных задач, с применением современных методов патологоанатомического исследования. В диссертации автор изучил возможности модифицированных методик лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком, нацеленных на получение максимально качественного макропрепарата для патоморфологического исследования. Также применены методики подготовки макропрепарата к фиксации при помощи игл до погружения в раствор формалина, позволяющие сохранить для микроскопического исследования край слизистой оболочки. Диссертант опирается на нормативные документы, материалы научно-практических конференций, данные публикаций в научных журналах в зарубежной и отечественной литературе (240 источников), соблюдая принцип преемственности. Дизайн исследования тщательно спланирован, выбраны необходимые и адекватные статистические методы. Автором собран значительный по объему материал, полученный от 270 пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря. Проведен анализ данных в группах традиционной ТУР МП, традиционной морфологии L-ERBT и «дополненной морфологии» L-ERBT. Научные положения соответствуют формуле специальности патологической анатомии для прижизненной диагностики и прогнозной оценке болезни. Практическое использование научных положений нашло свое отражение в деятельности Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, урологического

отделения Воскресенской районной больницы №2, в работе централизованного патологоанатомического отделения Сеченовского университета. Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс для студентов и аспирантов в Институте Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическими данными, полученными в ходе выполнения диссертационного исследования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья - в зарубежном издании (Q1). Диссертант представил научные положения в видео-докладе на ежегодном конгрессе Американской ассоциации урологов в г. Сан-Франциско (США), постерном докладе на Европейском патологическом конгрессе в г. Бильбао (Испания), Всемирном конгрессе по эндоурологии в г. Париж (Франция), Всероссийских конференциях с международным участием.

Доказательства достоверности и новизны результатов диссертационной работы

Научные положения базируются на анализе большого массива данных современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследуемой проблематике, собственных результатах, полученных при использовании современных методик сбора и статистической обработки материала и исходной информации.

Проведенное исследование обладает достаточной научной новизной.

Впервые был показан лучший профиль безопасности тулиевого волоконного лазера (Tm-fiber) для выполнения резекции стенки мочевого пузыря с

опухолью единым блоком по сравнению с традиционной ТУР МП и сопоставимые результаты по сравнению с гольмиевым лазером (Ho:YAG).

Проанализированы потенциальные преимущества Tm-fiber лазера в плане получения макропрепарата наивысшего качества для патоморфологического исследования, обусловленные минимальным термическим повреждением тканей и импульсным характером работы.

Изучено влияние фрагментации различных частей макропрепарата на качество морфологического заключения. В результате определена ключевая роль сохранения целостности комплекса «опухоль + резецированная стенка» для оценки как основных, так и дополнительных морфологических параметров (T1 субстадирование, оценка края резекции).

Определены более высокие диагностические возможности метода L-ERBT по сравнению с ТУР МП в плане определения основных морфологических характеристик НИРМП за счет минимальной деформации и фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка».

Определен высокий потенциал макропрепарата, получаемого методом L-ERBT для выполнения мультиплицированных срезов всего блока «опухоль+резецированная стенка» с исследованием большего объема макропрепарата с теоретически значительно большими возможностями выявления G, LVI, CIS и VН по сравнению с ТУР МП.

Определена возможность оценки края резекции при L-ERBT в подавляющем большинстве наблюдений, при этом клиническую значимость данного параметра еще предстоит оценить.

Было установлено, что методика L-ERBT позволяет снизить вероятность нарушения целостности массива опухоли в просвете мочевого пузыря при ее извлечении до 19,01% (при ТУР МП – 100%, $p < 0,001$), что улучшает абластичность удаления опухоли и теоретически снижает возможность имплантационных метастазов.

Впервые были разработаны и применены методики удаления опухолей мочевого пузыря большого размера с использованием техники L-ERBT

(«вершки-корешки» и «морцелляция»), основной ценностью которых явилась возможность сохранения неразделенным блока «опухоль + резецированная стенка» у подавляющего большинства пациентов.

Были разработаны технические приемы, позволившие оценить не только вертикальный и горизонтальный, но и циркулярный (хирургический) края резекции.

Доказательства полученных результатов для теории

Основные положения и выводы диссертационной работы развивают и дополняют теоретические положения отечественных и зарубежных ученых (А.Г. Мартов, 2012, 2015, 2018, 2020; Н.И. Сорокин, 2016, 2019, 2021; Kamat AM, 2021, Compérat EM, 2020, Babjuk M, 2019, Shariat SF, 2019, 2020) в области эффективного использования метода лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухоль единым блоком в урологии и патологической анатомии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом. Замечания по оформлению

Диссертация Д.А. Кислякова включает введение, обзор литературы, материалы и методы, главу результатов и обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы, что соответствует требованию ГОСТ. Диссертация изложена на 146 страницах стандартного компьютерного текста, иллюстрирована 42 рисунками и 25 таблицами. Библиография содержит 240 литературных источников, преимущественно зарубежных авторов (211).

Во введении аргументирована актуальность темы исследования, содержится цель, задачи работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представляет подробный анализ данных о проблемах современных способов оперативного лечения НИРМП, а также патологоанатомической диагностики, в том числе определение наиболее

перспективных для прогноза морфологических параметров, таких как T1-субстадирование. Автор достаточно четко и подробно определяет научную новизну и практическую значимость работы.

В главе “Материалы и методы” приводится характеристика пациентов, с критериями включения, не включения и исключения из исследования. Даны ключевые характеристики модифицированных методик оперативных пособий, примененных в работе, методики подготовки макропрепарата и мультиплицированных срезов. Мультидисциплинарный подход на стыке урологии, онкологии и патологической анатомии делает эту работу важной и интересной для многих специалистов.

В 5 разделах главы собственных результатов и обсуждения автором подробно изложены результаты работы в соответствии с поставленными задачами. Получены убедительные данные о превосходстве тулиевой волоконной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью над ТУРМП в плане интра- и послеоперационных осложнений (перфорация и кровотечение), ассоциированных с obturatorным рефлексом. Продемонстрировано сокращение сроков дренирования мочевого пузыря и койко-дня при L-ERBT по сравнению с ТУРМП. Показано протективное влияние метода резекции L-ERBT на частоту рецидивирования опухолей по сравнению с ТУРМП при однофакторном анализе и отсутствие влияния на рецидив при многофакторном анализе. Четко определены преимущества использования модифицированных методик L-ERBT для получения макропрепарата высокого качества с сохранением нативного блока «опухоль+основание».

В обсуждении результатов, полученных в ходе исследования, Д. А. Кисляковым проведен тщательный и подробный анализ данных, сравнение их с данными литературы. Внедрение результатов работы в клиническую практику позволило улучшить результаты лечения больных с НИРМП, что было аргументированно показано в исследовании. Выводы и практические рекомендации диссертации, сформулированные автором, соответствуют цели и поставленным задачам, обоснованы результатами собственных исследований. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 5

печатных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Практическая значимость работы

Автором получены уникальные данные о влиянии метода оперативной техники на качество макропрепарата для патологоанатомического исследования при НИРМП. Эти данные могут быть использованы в клинической практике для улучшения результатов оперативного лечения, стадирования РМП, более точной стратификации пациентов по группам риска. Возможности точной патоморфологической диагностики требуются для определения схем адъювантного лечения пациентов с НИРМП.

Личный вклад автора

Личный вклад Кислякова Д.А. состоит в формировании базы данных, статистической обработке полученных материалов; им лично выполнялись первичные операции, контрольные цистоскопии и, при необходимости, повторные операции всем пациентам, получавшим лечение на базе Воскресенской районной больницы №2. Совместно с научными руководителями автором была разработана, применена на практике и запатентована модификация лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком «вершки-корешки», применяющаяся при удалении опухолей большого размера; проведено динамическое наблюдение за пациентами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Автор принимал участие в научно-практических конференциях, где лично представлял результаты проделанной работы. Кисляков Д.А. обобщил полученные результаты, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Общее впечатление от диссертации положительное: автором проделана большая работа на клиническом материале по актуальным вопросам в области

оперативного лечения и патоморфологической диагностики НИРМП. Принципиальных замечаний по диссертации нет, но есть вопросы требующие уточнения:

1. автор описывает варианты уротелиальной карциномы, используя такие термины, как «плазмацитоид», «саркоматоид», однако в классификации ВОЗ, на которую он ссылается терминология несколько отличается.
2. в выводах диссертации, на мой взгляд, следовало более четко сформулировать результаты, полученные в патологоанатомическом разделе работы и подчеркнуть значимость предложенного варианта блоковой резекции для T1-субстадирования и выявления очагов high-grade дифференцировки в опухоли.
3. в практические рекомендации целесообразно было бы внести основные параметры, на которые должен ориентировать патологоанатом при T1-субстадировании рака мочевого пузыря.

Эти вопросы заданы в порядке дискуссии и не снижают общей положительной оценки диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат структурирован и полно отражает содержание диссертационной работы. Замечаний к автореферату нет.

Заключение.

Диссертационная работа Кислякова Дмитрия Андреевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком», является завершённой научно-квалификационной работой. В ней представлено решение актуальной научной задачи - улучшить

