

*На правах рукописи*



**Кисляков Дмитрий Андреевич**

**Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком**

14.01.23 – Урология

14.03.02 – Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Сорокин Николай Иванович**  
**Севергина Любовь Олеговна**

**Официальные оппоненты:**

**Мартов Алексей Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения Российской Федерации», отделение урологии, заведующий отделением; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, кафедра урологии и андрологии, заведующий кафедрой

**Андреева Юлия Юрьевна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, профессор кафедры

**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 «19» сентября 2022 года в 13:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.10 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 19435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 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 [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Тельпухов Владимир Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, занимающее второе место по распространенности среди всех опухолей мочевыделительной системы после рака предстательной железы [Jemal A, 2010]. На момент выявления первичной опухоли примерно у 75% пациентов выявляется РМП без инвазии в мышечный слой [Comperat, E., 2015].

Цели первичной операции при немышечноинвазивным раком мочевого пузыря (НИРМП): удаление всех видимых опухолей, а также точное стадирование ракового процесса с определением основных морфологических характеристик опухоли, позволяющих стратифицировать пациента в ту или иную группу риска и определить персонифицированный послеоперационный менеджмент [Brausi, M., 2002; Teoh JY, 2020; Paner, G.P., 2017].

Наиболее распространенная операцией для удаления НИРМП - традиционная трансуретральная электрорезекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП), не соответствует современным требованиям онкоурологии. Это выражается в несоблюдении правил абластики (свободное флотирование опухолевых масс во время резекции), высоком проценте «оставленных» опухолей в зоне резекции, достигающем 51-58%, занижении стадии опухолевого процесса, достигающем 8-11%, а также в высоком проценте осложнений, таких, как случайные перфорации и кровотечения, обусловленные обтураторным рефлексом [McCarthy JF., 1931; Cumberbatch, M.G.K., 2018; Naselli, A., 2018].

Кроме того, при ТУРМП отмечается выраженное термическое повреждение макропрепарата и его фрагментация [Bostwick DG, 1999; Jimenez RE, 2000; Lopez-Beltran A, 2001; Raspollini MR, 2020]. Присутствие элементов детрузора в макропрепарате как наиболее значимый критерий адекватности резекции, при ТУРМП даже в центрах с большим опытом не превышает 67-85% [Teoh, J.Y., 2017].

Неудовлетворительные клинические и морфологические результаты первичной резекции вынуждают выполнять повторную трансуретральную резекцию (реТУР) в значительном проценте случаев, поскольку реТУР повышает безрецидивную выживаемость, улучшает результаты БЦЖ-терапии и дает важную прогностическую информацию [Ролевич А.И., 2010; Eroglu, A., 2020; Gordon, P.C., 2019; Palou, J., 2018.]. Многими авторами высказывается мнение, что стратегия ТУРМП + реТУР прочно закрепилась в клинической практике из-за низкого качества первичной резекции и требует пересмотра [Mostafid H., 2020; Schraml J, 2018].

Одной из многообещающих методик хирургического лечения больных НИРМП, приходящих на смену ТУРМП, является резекция «единым блоком» (en bloc, ERBT)., впервые

выполненная Kawada T. и соавторами в 1997г. с использованием монополярного электрода, а в 2001г Seiichi Saito при помощи гольмиевого лазера (Ho:YAG) [Mario W Kramer, 2015; Seiichi Saito, 2001].

В 2015г. в России в клиническую практику был внедрен тулий-волоконный лазер (Tm-fiber) «FiberLase U1», фирмы IRE – Polus, имеющий глубину проникновения <0,15 мм, что в два раза меньше, чем у тулиевого кристаллического лазера (Tm:YAG) и открывающий возможность более прецизионного резания тканей при сохранении хорошего гемостаза [Fried NM, 2005].

Важными отличиями использования лазерной энергии (тулиевый кристаллический, гольмиевый и тулиевый волоконный лазеры) при резекции «единым блоком» от электрохирургии при ТУРМП является отсутствие обтураторного рефлекса и меньшие коагуляционные повреждения макропрепарата.

В последнее время в диагностике НИРМП все большее значение придается более углубленной морфологической оценке опухоли, с оценкой перспективных, дополнительных морфологических характеристик, таких, как субклассификация T1 и оценки края резекции [Liang H. 2019; Teoh JY, 2020].

Однако, возможности метода L-ERBT в плане определения основных и дополнительных морфологических характеристик опухоли в литературе освещены поверхностно. Большинство исследований с определением субклассификации T1 и оценки края резекции основываются на данных ТУРМП и сталкиваются с низким качеством материала для оценки, в то время как работы, показывающие морфологические преимущества L-ERBT, ограничиваются получением детрузора в большинстве наблюдений. Раскрытие потенциала L-ERBT в плане получения качественного материала для патоморфологического исследования имеет важное клиническое и научное значение.

### **Степень разработанности темы**

Согласно данным базы PubMed, на протяжении последних лет отмечается рост количества публикаций по теме «enbloc, bladder cancer»: за последние 10 лет 8 количество публикаций составило 217, а за 2020г. – 48, что отражает интерес урологов во всем мире к данному методу. Ежегодно проводится корректировка рекомендаций EAU Guidelines и вносятся новые данные по методу L-ERBT, отмечается тенденция в расширении показаний для L-ERBT по сравнению с ТУРМП. Как подтверждение растущего интереса к L-ERBT, специально для разработки обобщенных заявлений для стандартизации различных аспектов ERBT для клинической практики и руководства к будущим исследованиям, в 2020 году был создан международный совместный консенсус для создания обобщенных заявлений, включающий два систематических обзора, двухраундовый опрос Delphi и совещание [206]. Таким образом, раскрытие потенциала методики L-ERBT как в клиническом, так и в морфологическом аспекте, как потенциально более

совершенного метода удаления опухолей мочевого пузыря (по сравнению с ТУРМП), является крайне актуальной задачей.

### **Цель планируемого исследования**

Улучшить результаты хирургического лечения больных с раком мочевого пузыря на основании комплексного клинико-морфологического анализа.

### **Задачи планируемого исследования**

1. Определить безопасность Tm-fiber LRBT по сравнению с ТУРМП и HoLRBT.
2. Определить эффективность L-ERBT по сравнению с традиционной ТУРМП.
3. Модифицировать технику выполнения L-ERBT при опухолях большого размера.
4. Провести расширенный морфологический анализ биопсийного материала в группе L-ERBT на основании разработанных дополнительных критериев его оценки.

### **Научная новизна**

Впервые оценен профиль безопасности методики Tm-fiber LRBT по сравнению с традиционной ТУРМП и HoLRBT. Определены оптимальные настройки тулиевого волоконного лазера для выполнения резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком.

Предложены две новые методики L-ERBT для удаления опухолей мочевого пузыря большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». Показано негативное влияние нарушения целостности массива опухоли в ходе операции на рецидивирование на сроках наблюдения 1 год и 1-5 лет, что подтверждает теорию имплантационного метастазирования.

Определена оптимальная ширина отступа от края опухоли до линии разреза в 5 - 10 мм, а также определены маневры, позволяющие улучшить диагностику края резекции, а именно: фиксация макропрепарата до погружения в раствор формалина, а также «серийные срезы».

Показана возможность проведения T1 субстадирования практически всем пациентам, перенесшим L-ERBT, что связано с сохранением блока «опухоль + резецированная стенка» у подавляющего большинства больных по сравнению с традиционной ТУРМП.

### **Практическая значимость**

Оптимизация настроек тулиевого волоконного лазера при резекции опухолей мочевого пузыря «единым блоком» позволила улучшить эффективность и безопасность оперативного лечения больных НИРМП. Проработаны основные этапы и технические приемы выполнения L-ERBT при опухолях различной локализации и различного размера. Разработана методика отсечения слизистой с сохранением постоянного натяжения – методика «циферблат». Разработаны и внедрены в клиническую практику урологических отделений две методики L-ERBT для удаления опухолей большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». Определен оптимальный отступ от видимого края опухоли до линии резекции в 5 - 10 мм.

Определены способы подготовки макропрепарата для исследования непосредственно после извлечения: методика «пенопласт», а также способы нарезки: мультиплицированные срезы, отсечение и исследование хирургического (циркулярного) края резекции.

Определены возможные технические ограничения метода L-ERBT, а также меры преодоления таких технических трудностей.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн исследования: нерандомизированное, проспективное, когортного типа. В исследование вошли 270 пациентов с впервые установленным РМП стадии Та - Т1, которым выполнено оперативное лечение - ТУРМП (моно-/биполярная) или L-ERBT (гольмиевая/тулиевая волоконная) в период с января 2015 по октябрь 2019. Пациенты оперированы на 2 клинических базах: Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна; Урологическое отделение Воскресенской районной больницы №2. Морфологическое исследование осуществлялось на базе Централизованного патологоанатомического отделения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, патологоанатомического отделения Воскресенской районной больницы №2.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Методика Tm-fiber LRBT позволяет полностью избежать obturatorного рефлекса и минимизирует риск ассоциированных с ним случайных перфораций и кровотечений.
2. L-ERBT позволяет выполнять немедленную однократную инстилляцию химиопрепарата в подавляющем большинстве наблюдений, а также сократить продолжительность катетеризации мочевого пузыря и койко-день по сравнению с традиционной ТУРМП.
3. Модифицированные методики L-ERBT для удаления больших опухолей при НИРМП: «вершки-корешки» и «морцелляция», заключающиеся в поэтапном удалении экзофитной части опухоли и в последующей лазерной резекции стенки мочевого пузыря с основанием опухоли единым блоком, позволяют избежать фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка» в большинстве наблюдений, что позволяет улучшить качество макропрепарата для всестороннего морфологического исследования.

### **Степень достоверности**

В качестве оптимального уровня статистической мощности была выбрана мощность исследования 80%. Для оценки влияния метода операции на рецидив в период 1 год достаточное количество пациентов при указанной мощности составило 105 (количество пациентов в группах L-ERBT и ТУРМП составило 142 и 128 соответственно). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

Диагностика опухолей на дооперационном этапе, стратификация по группам риска и

послеоперационный менеджмент осуществлялись с учетом действующих рекомендаций (Российских клинических рекомендаций, рекомендаций EAU,AUA). Достоверность морфологической оценки обусловлена использованием современных классификаций: для определения глубины инвазии –2017 TNM, для дифференцировки опухолей WHO 1973 и WHO2004/2016. Для субстадирования T1 использована широко распространенная субклассификация T1a/b, основанная на выявлении ММ. Для оценки края резекции использованы общепринятые вертикальный, горизонтальный и циркулярный (хирургический) края резекции.

### **Апробация работы**

Результаты проведенного исследования по теме диссертации доложены на: Конференция «Высокие технологии в урологии». Март 2018 г. Россия, Москва; AUA 2018. Annual meeting. 2018 г. San Francisco, USA; 36-th World Congress of Endourology. 2018 г. Paris, France; 30-th European Congress of Pathology. 2018 г. Bilbao, Spain; VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. 2018 г. Санкт Петербург; XIII Конгресс РООУ. 2018 г. Москва; XIV Конгресс РООУ. 2019г. Москва; VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Октябрь 2020г (онлайн); Endourocenter meeting. 2021г. Санкт Петербург; Форум молодых специалистов РООУ. 2022 г. Уфа.

Также результаты доложены на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУО ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России 03.12.2021 года.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты проделанной работы внедрены в практическую деятельность Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, урологического отделения Воскресенской районной больницы №2, в работу централизованного патологоанатомического отделения Сеченовского университета. Результаты проведенных исследований используются при обучении студентов и аспирантов в Институте Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведены следующие элементы диссертационного исследования: сформирована база данных и выполнена статистическая обработка полученных материалов; выполнялись первичные операции, контрольные цистоскопии и при необходимости повторные операции всем пациентам, оперированным 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.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 4 научные работы в центральных периодических изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК при Минобрнауки России / Перечнем рецензируемых изданий Университета; 1 публикация в журнале международной базы Scopus Q1. Получен патент на изобретение № 2749185.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей: 14.01.23 – Урология; 14.03.02 – Патологическая анатомия.

Урология - область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы (почек, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы, органов мошонки, полового члена), за исключением заболеваний, передающихся половым путем.

Область исследования диссертации - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

Патологическая анатомия – специальность, на современном этапе занимающаяся решением проблем теории (общая и частная патология человека и животных) и практики (диагноз, эффективность лечения, прогноз заболевания, ятрогении и др.) медицины.

Область исследования диссертации - прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания.

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и обозначений и списка литературы. Содержит 42 рисунка и 26 таблиц. Список литературы содержит 240 источников, из них отечественных – 29, зарубежных - 211.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В проспективное клиническое исследование (с последующим активным наблюдением) вошли 270 пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря, оперированные с января



2015 г. по октябрь 2019г. На базе Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова оперированы 177 пациентов, 93 - на базе урологического отделения Воскресенской районной больницы №2.

Операции выполнялись четырьмя хирургами, имеющими большой опыт трансуретральной хирургии опухолей мочевого пузыря – более 100 ТУРМП и 50 резекций «единым блоком». Критерии не включения пациентов в исследование: симультанное оперативное вмешательство по поводу гиперплазии простаты (ТУРП, энуклеация простаты); наличие папиллярных образований верхних мочевых путей; интраоперационная конверсия L-ERBT в ТУРМП.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие уротелиального рака при патоморфологическом исследовании; чистая карцинома in situ (CIS) без папиллярной опухоли стадии Та-Т1; другие морфологические типы рака мочевого пузыря кроме переходноклеточного рака; стадия Т2 и более, выявленная при патоморфологическом исследовании; смерть пациента в течение первого года наблюдения от других причин кроме РМП; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Традиционная ТУРМП выполнена 128 пациентам, из которых 92 выполнена монополярная резекция и 36 - биполярная, в исследовании эти пациенты были объединены в одну группу.

Лазерная резекция опухолей мочевого пузыря «единым блоком» (L-ERBT) выполнена 142 пациентам, среди которых 102 пациентам выполнена резекция тулиевым волоконным лазером (Tm-fiberLRBT) и 40 – гольмиевым лазером (HoLRBT).

Данное количество пациентов позволяет провести статистически обоснованное исследование, сделать необходимые выводы и практические рекомендации.

Для изучения возможностей метода L-ERBT, а именно, получения качественного макропрепарата для патоморфологического исследования, 51 пациенту данной группы было выполнено «дополненное» патоморфологическое исследование. Оно включало определение как основных морфологических параметров опухоли (T, G, DM, CIS, LVI), так и наиболее перспективных дополнительных параметров: T1 субклассификацию, вертикальный край резекции, горизонтальный край резекции, а также циркулярный (хирургический) край резекции.

#### *Модификация техники L-ERBT*

Для Tm-fiber LRBT использовался лазер «Уролаз U1», фирмы IRE – Polus (FiberLase U1 (NTO IRE-Polus, Russia)), мощностью 120 Вт с волокном 600 мкм, режимы работы: длина волны - 1,94 мкм, энергия излучения – 1,0 Дж, мощность 10 Вт. Для HoLRBT - лазер Lumenis Pulse 100H с длиной волны 2,1 мкм, энергия 1 Дж, частота импульсов 10-20Гц, длинный импульс, волокно 550 мкм.

### *Методика «циферблат»*

Первый этап операции заключается в рассечении слизистого и подслизистого слоев отступив от края опухоли 5-10мм на 12,6,3,9 часов, далее соответственно 1,4,7,10 часов и 2,5,8,11 часов условного циферблата.

Второй этап - обнаружение пучков мышечных волокон (детрузора), их пересечение и вхождение в поверхностный (внутренний) мышечный слой «за опухолью» с 10 до 2 часов условного циферблата. При стандартной ситуации, клинической стадии T1, глубина резекции должна быть граница поверхностного и глубокого мышечных слоев.

Третий этап - резекция в антеградном направлении и от периферии к проекции центра опухоли. Четвертый этап - соединение всех разрезов в единый циркулярный, выравнивание плоскости резекции и финальное отсечение макропрепарата.

### *Способы извлечения макропрепарата*

При размерах опухоли до 30мм для извлечения макропрепарата из мочевого пузыря после резекции использовали «холодную» петлю резектоскопа, корзинчатые захваты (типа Дормиа), щипцы, проводимые по нефроцистоскопу, а также шприц Рене-Александера.

При размерах опухолей более 30мм использованы 4 способа извлечения макропрепарата из мочевого пузыря:

1. Техника «фрагментация» - заключается в L-ERBT и последующей фрагментации всего макропрепарата в просвете. Данная методика применялась в тех случаях, когда размеры макропрепарата не позволяли его извлечь по тубусу лазероскопа целиком.

2. Извлечение макропрепарата «единым блоком» применялось преимущественно при нежноворсинчатом характере опухоли, и не широком основании.

3. Техника «морцелляция» с использованием тулиевого волоконного лазера. Первым этапом выполняли отсечение экзофитной части опухоли от основания при помощи тулиевого волоконного лазера с сохранением 10мм «пенька» опухоли. Вторым этапом осуществляли морцелляцию отсеченной части. Третьим этапом - лазерную резекцию «единым блоком» комплекса опухоль+основание. Применялась преимущественно при не широком основании опухоли и ее папиллярном строении.

4. Методика «вершки-корешки». В ходе операции первым этапом выполняли ТУР экзофитной части опухоли при помощи петли резектоскопа (моно- или биполярной) с оставлением 10 мм опухолевой ткани над основанием опухоли и отмывание резецированных фрагментов по тубусу. Вторым этапом осуществляли лазерную резекцию «единым блоком» комплекса «опухоль + основание» (Рисунок 1). Данная техника применялась при любом сочетании ширины основания опухоли и ее консистенции с использованием как тулиевого волоконного, так и гольмиевого лазера.

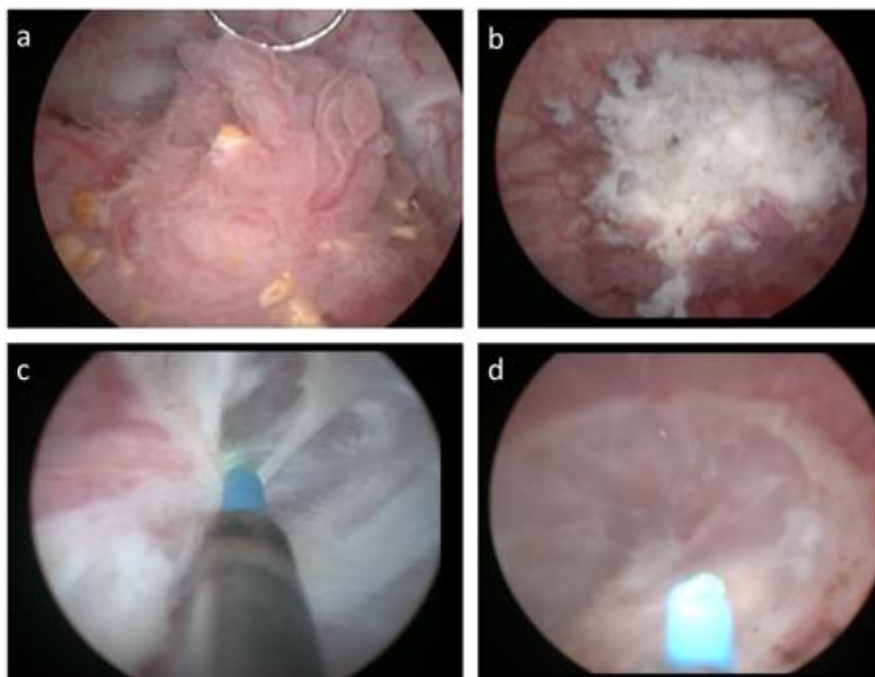


Рисунок 1 – Методика «вершки-корешки»

*Подготовка макропрепарата и особенности патоморфологического исследования*

У пациентов группы «дополненной морфологии» для оценки циркулярного (хирургического) края резекции непосредственно после операции от макропрепарата отсекался край слизистой шириной 1-2мм и отдельно маркировался.

Для осуществления точных «серийных срезов» в качестве подготовительной меры нами использовалась методика фиксации «пенопласт». Она заключается в том, что резецированный фрагмент стенки пузыря с опухолью непосредственно после операции растягивается при помощи игл (от 4 до 8 игл) на специально подготовленной основе из пенопласта и уже в таком виде фиксируется в растворе формалина (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Методика «пенопласт»

При опухолях небольшого размера для правильной ориентации макропрепарата и возможности проведения продольного среза через его срединную часть основание опухоли маркировали. При достаточном объеме макропрепарата использовали «серийные срезы» через 2 мм (Рисунок 3).

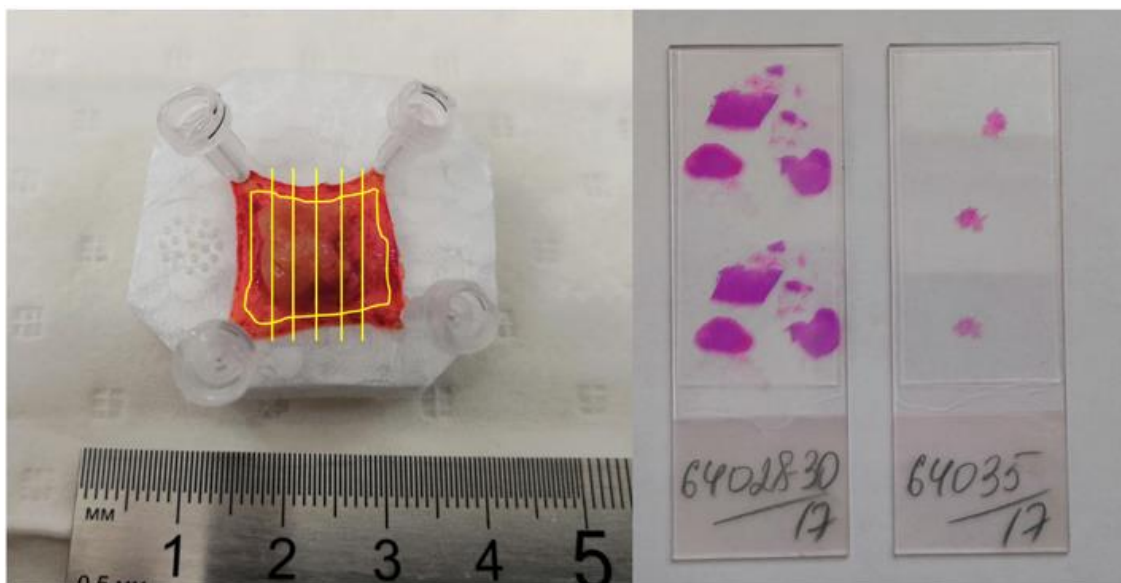


Рисунок 3 – «Серийные срезы» и край резекции

Весь операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине, в последующем осуществляли стандартную методику его проводки, заключение в парафин и окрашивание гематоксилином и эозином.

Вертикальный и горизонтальный края резекции определяли в основном блоке «опухоль + резецированная стенка». Негативный край – при отсутствии опухолевых клеток в области края резекции, положительный – при наличии опухолевых клеток непосредственно в крае резекции. Отрицательный циркулярный (хирургический) край резекции определялся в случае отсутствия опухолевых клеток в отсеченной циркулярной полоске слизистой, положительный – при выявлении опухолевых клеток в нем.

Для T1 субстадирования использована схема оценки глубины инвазии опухоли T1a/T1b. Стадия T1a определялась как инвазия за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки, lamina propria (LP) до muscularis mucosae (MM) - микроинвазия, T1b – инвазия в MM и глубже, в собственную пластинку, но не доходя до muscularis propria (MP).

#### *Статистическая обработка данных и мощность исследования*

Для расчёта необходимого объёма выборки на этапе планирования исследования был использован z-тест для модели логистического регрессионного анализа (программное обеспечение G\*Power версия 3.1.9.7), желаемая мощность принималась равной 0,8.

На этапе обработки данных аналогичная модель была использована для расчёта действительной мощности исследования. Статистическая обработка данных была проведена с

использованием программных обеспечений STATISTICA12 и IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0 (IBM, 2019). Данные были проверены на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий в исследуемых группах была проведена с применением t-критерия Стьюдента (для нормально распределённых количественных переменных), критерия Манна-Уитни (для ненормально распределённых количественных переменных), Хи-квадрата Пирсона и F-критерия Фишера (для номинальных переменных). Для оценки предиктивной функции исследуемых переменных был использован одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ и модель Кокса с зависящими от времени ковариатами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов ТУРМП выполнена 104 мужчинам и 24 женщинам, соотношение 81,25%/18,75% (1:4,2); L-ERBT выполнена 104 мужчинам и 38 женщинам, соотношение 73,24%/26,76% (1:2,7), различие по полу в группах оказалось статистически не значимым ( $p=0,118$ ). Средний возраст пациентов в группе ТУРМП составил 63,5 года (от 32 до 89 лет). Средний возраст пациентов в группе L-ERBT составил 60,9 лет (от 22 до 82 лет).

У 270 пациентов в 2 группах проанализирована локализация 392 опухолей. Частота встречаемости опухолей правой боковой стенки (26,53% и 21,43%,  $p=0,248$ ) и левой боковой стенки (26,53% и 26,02%,  $p=0,933$ ) группах ТУРМП и L-ERBT статистически не отличалась. В группе ТУРМП локализация опухолей в области правой и левой боковых стенок в сумме составила 53,06% ( $n=104$ ). Частота перфораций составила 10,16% ( $n=13$ ). У 2 пациентов отмечена единичная опухоль, у 11 – множественные. При анализе перфораций по локализации выявлена корреляция перфорации и локализации опухоли: во всех 13 наблюдениях (100%) хотя бы одна из опухолей локализовалась в области боковой стенки. Частота встречаемости опухолей в области передней стенки в группах ТУРМП и L-ERBT статистически не отличалась (7,65% и 9,69%,  $p=0,463$ ). В 3 наблюдениях (11,1%) из 27 (2 пациента были исключены из исследования) возникли технические трудности при локализации опухоли в области дна и передней стенки. В 2 наблюдениях (7,4%) на этапе включения в исследование во время операции L-ERBT при локализации опухоли в области дна резекция оказалась технически невозможной в связи с нехваткой длины лазероскопа и выполнена конверсия в ТУРМП. У обоих пациентов была повышенная емкость мочевого пузыря на фоне инфравезикальной обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией простаты. В 1 (3,7%) наблюдении при локализации опухоли в области передней стенки возникшая техническая трудность (нехватка длины лазероскопа) была успешно решена путем использования фиброцистоскопа 18СН (CYF-5A, Olympus, Japan).

Средний размер опухоли в группе ТУРМП составил 22,01мм (от 4мм до 70мм), в группе L-ERBT - 21,14мм (от 4мм до 65мм),  $p=0,807$ . Пациентов с большими опухолями ( $>30$ мм) в группе ТУРМП оказалось 25,78% ( $n=33$ ), в группе L-ERBT – 24,65% ( $n=35$ ), по данному параметру группы также оказались уравновешены ( $p=0,83$ ).

Количество опухолей у одного пациента в группе ТУРМП варьировало от 1 до 10, а в группе L-ERBT – от 1 до 15. При этом в группе ТУРМП среднее количество опухолей на одного пациента оказалось несколько больше -  $2,258\pm 1,941$ , по сравнению с группой L-ERBT -  $2,042\pm 2,089$ , различия составили  $p=0,036$ .

#### *Безопасность модифицированного метода L-ERBT в сравнении с традиционной ТУРМП*

По общепринятой классификации осложнений Клавиен-Диндо осложнений 4 баллов и выше не отмечено ни в группе ТУРМП, ни в группе L-ERBT. Осложнений IIIb (потребовавших повторной операции под наркозом) в группе L-ERBT не отмечено. В группе ТУРМП частота осложнений IIIb составила 1,56% ( $n=2$ ), в группе L-ERBT – 0% ( $p=0,224$ ). У данных 2 пациентов возникло кровотечение в послеоперационном периоде и тампонада мочевого пузыря, потребовавшая выполнения отмывания тампонады мочевого пузыря, остановка кровотечения под наркозом.

Ввиду отсутствия способности лазерного излучения вызывать стимуляцию обтураторного рефлекса, данное осложнение не выявлено ни у одного пациента группы L-ERBT (HoLRBT, Tm-fiberLRBT). В группе ТУРМП данное осложнение (вызвавшее трудности во время резекции) зафиксировано в 28,91% наблюдений ( $n=37$ ),  $p<0,001$ .

Перфорациями мочевого пузыря в работе считали те, которые потребовали изменения тактики операции или послеоперационного менеджмента больного. Диагностика перфораций включала обязательное наличие затека (нарушение целостности) мочевого пузыря при цистографии. Среди пациентов группы L-ERBT (HoLRBT, Tm-fiberLRBT) случайных перфораций зафиксировано не было, в группе ТУРМП процент перфораций составил 10,16% ( $n=13$ ),  $p<0,001$ . У 2 пациентов была зафиксирована утечка промывной жидкости во время операции, у 11 пациентов во время операции в результате обтураторного рефлекса визуально выявлена перфорация. Среди всех пациентов с перфорациями у 76,9 % ( $n=10$ ) после диагностики перфорации во время операции удалось завершить резекцию, в 23,1% ( $n=3$ ) наблюдений потребовалось выполнение реТУР в связи с неполным удалением опухоли или наличием оставленных опухолей. В большинстве наблюдений (84,6% ( $n=11$ )) возникновение случайной перфорации было ассоциировано с обтураторным рефлексом. Во всех наблюдениях перфорация оказалась внебрюшинная и купировалась консервативно.

Кровотечениями в работе считали те, которые потребовали дополнительных мероприятий, таких, как гемотрансфузия, отмывание тампонады мочевого пузыря под наркозом

с остановкой кровотечения или отмывание тампонады по уретральному катетеру с последующей более длительной ирригацией мочевого пузыря. Все кровотечения нашей серии наблюдений зафиксированы в течение 1 суток с момента операции. В группе L-ERBT кровотечения в интра- и послеоперационном периоде составили 1,41% (n=2), а в группе ТУРМП 8,59% (n=11), разница оказалась статистически значимой  $p=0,014$ . Среди всех кровотечений в группе L-ERBT, в подгруппе Tm-fiberLRBT, оно отмечено у 1 пациента из 102 (0,98%), и у 1 пациента из 40 в подгруппе HoLRBT (2,5%), различия между этими методами оказались статистически не значимыми,  $p=0,485$ . Таким образом, методика Tm-fiberLRBT по сравнению с ТУРМП показала превосходство на 7,61% (0,98% против 8,59%,  $p=0,022$ ), что подтверждает лучший профиль безопасности методики. Среди всех пациентов группы ТУРМП с кровотечениями в послеоперационном периоде (n=11), у 63,6% (n=7) был отмечен обтураторный рефлекс во время операции, у 36,4% (n=4) – нет.

Возможность введения химиопрепарата в группе L-ERBT составила 93,66% (n=133), в то время, как в группе ТУРМП – всего 66,41% (n=85),  $p<0,001$ . В подгруппе Tm-fiberLRBT процент однократных интрапузырных инстилляций составил 95,1% (n=97), что значимо отличалось от группы ТУРМП - 66,41% (n=85),  $p<0,001$ . Аналогичные данные получены в подгруппе HoLRBT – 90% (n=36), в сравнении с ТУРМП – 66,41% (n=85),  $p=0,004$ .

При сравнении подгрупп L-ERBT по количеству однократных интрапузырных инстилляций химиопрепарата статистической разницы не отмечено: Tm-fiberLRBT - 95,1% (n=97), HoLRBT – 90% (n=36),  $p=0,223$ . Противопоказаниями для введения химиопрепарата были: перфорация мочевого пузыря, кровотечение, неполная резекция (явная необходимость реТУР). Такая значительная разница между группами L-ERBT и ТУРМП по проценту интрапузырных инстилляций в первую очередь связана со значительно меньшим процентом перфораций и кровотечений, которые в группе ТУРМП в сумме составили 18,75%, а во вторую очередь с отсутствием рандомизации в исследовании.

При сравнительном анализе безопасности методик выявлено статистически значимое превосходство Tm-fiberLRBT над традиционной ТУРМП, а именно: меньшем проценте случайных перфораций и кровотечений и в большем проценте выполненных немедленных однократных инстилляций химиопрепарата в послеоперационном периоде. Выявленные преимущества Tm-fiberLRBT обусловлены: во-первых, прецизионным характером резекции стенки мочевого пузыря с опухолью в пределах не измененных тканей, во-вторых, снижением карбонизации тканей, что улучшает их дифференцировку, и, в-третьих, полным отсутствием обтураторного рефлекса и обусловленных им случайных перфораций и кровотечений. В результате отсутствия обтураторного рефлекса при TmfiberLRBT снижается количество случайных перфораций (на 10,16% по сравнению с ТУРМП) и кровотечений (на 7,61% по

сравнению с ТУРМП) в результате создаются условия для большей эффективности адъювантной терапии. В частности, однократную инстилляцию химиопрепарата непосредственно после операции при L-ERBT выполнили в 95,1% наблюдений (при ТУРМП – в 66,41%,  $p < 0,001$ ).

#### *Эффективность модифицированного метода L-ERBT в сравнении с традиционной ТУРМП*

В группе L-ERBT средняя продолжительность катетеризации мочевого пузыря составила – 1,18 (от 1 до 7) суток; в группе ТУРМП – 1,72 (от 1 до 8) суток, что оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Меньшая продолжительность катетеризации в группе L-ERBT по сравнению с ТУРМП была сопряжена с меньшим количеством осложнений, таких, как перфорация мочевого пузыря и кровотечения.

Продолжительность госпитализации в группе L-ERBT составила  $4,866 \pm 1,273$  дней, что оказалось значимо меньше по сравнению с ТУРМП ( $6,383 \pm 2,141$  дней),  $p < 0,001$ .

Меньшая продолжительность госпитализации отражает в целом более благоприятный профиль L-ERBT по сравнению с ТУРМП, на который преимущественно влияет более низкий уровень осложнений (кровотечение и перфорация), отсутствие необходимости более длительной катетеризации мочевого пузыря, а также ряд факторов, которые не учитывались в работе, например ирритативная симптоматика, которая, по данным ряда авторов, значительно чаще присутствует после ТУРМП по сравнению с L-ERBT [Сорокин Н.И., 2018; D'Souza N, 2016; Liu H, 2013].

#### *Рецидив*

Средний период наблюдения в группе ТУРМП составил 3 года (36,286 месяца), в группе L-ERBT – 2 года. Все пациенты в обеих группах прошли контрольную точку обследования в 12 месяцев с момента первичной операции. По влиянию на рецидив при однофакторном анализе выявлено статистически значимое превосходство L-ERBT над ТУРМП на всех этапах наблюдения (3 месяца - 3,85% и 12,39%,  $p = 0,025$ ; 6 месяцев - 7,75% и 25,86%,  $p < 0,001$ ; 12 месяцев - 14,57% и 35,71%,  $p < 0,001$ ; 1-5 лет - 26,43% и 45,24%,  $p = 0,0014$ ).

В группе ТУРМП оказался значительно меньше средний период до наступления первого рецидива - 15,79 месяцев, в группе L-ERBT – 17,70 месяцев ( $p = 0,005$ ).

Среднее количество рецидивов на 1 пациента в группе ТУРМП составило  $0,664 \pm 0,879$ , в то время как в группе L-ERBT -  $0,317 \pm 0,590$  ( $p < 0,001$ ).

По данным статистического исследования полученных нами данных, безрецидивная выживаемость в течение одного года наблюдения во всех временных точках (начиная с трёх месяцев) в группе L-ERBT статистически значимо превышает аналогичный показатель в группе ТУРМП.



Предполагается, что снижение количества рецидивов при L-ERBT по сравнению с ТУРМП достигается за счет более качественного удаления первичной опухоли, меньшего количества оставленных опухолей, возможности выполнять немедленную инстилляцию химиопрепарата в послеоперационном периоде подавляющему большинству пациентов, а также более «правдивого» морфологического заключения, позволяющего корректно стратифицировать пациентов по группам риска.

Комментируя полученные данные (однофакторного анализа) влияния типа операции на рецидив РМП, необходимо отметить гетерогенность групп по критериям T и G. При мультивариантном анализе с учетом дифференцировки опухоли и глубины инвазии также прослеживается влияние метода L-ERBT на рецидив на всех сроках наблюдения. Однако, при мультивариантном анализе с учетом всех параметров, оцененных в исследовании (максимальный размер опухолей, количество опухолей, возраст и пр.), влияние метода L-ERBT на рецидив не отмечено ни на одном сроке наблюдения (ОШ (95% ДИ) на 3 месяца=2,511 (0,103-119,749); 6 месяцев=0,302 (0,071-1,288); 12 месяцев=0,548 (0,113-2,656); 1-5 лет=0,739 (0,237-2,301)).

Учитывая отсутствие корреляции по данным мультивариантного анализа с учетом всех параметров (возраст, размер опухоли, количество опухолей и пр.), можно говорить о тенденции по снижению рецидивирования НИРМП после L-ERBT по сравнению с ТУРМП.

#### *Морфологическая оценка основных диагностических параметров опухоли при НИРМП*

По стадиям T<sub>a</sub> и T<sub>1</sub> группы ТУРМП и L-ERBT оказались сбалансированы: соотношение T<sub>a</sub>/T<sub>1</sub> в группе ТУРМП составил 57,81%(n=74)/33,59%(n=43), а в группе лазерной резекции единым блоком - 62,68% (n=89) /37,32% (n=53). По глубине инвазии в группе ТУРМП удалось стадировать 91,41% пациентов, у 8,59% (n=11) стадия T после операции осталась неопределенной (T<sub>x</sub>). Наличие стадии T<sub>x</sub> было связано с низким качеством макропрепарата и потребовало выполнения повторной операции для точного стадирования опухоли. У всех пациентов T<sub>x</sub> стадии морфологами отмечено отсутствие детрузора в препарате. В группе лазерной резекции «единым блоком» всем пациентам было выполнено стадирование опухоли по глубине инвазии, пациентов со стадией T<sub>x</sub> не было, что говорит о более высоком качестве макропрепарата. Различия по выявлению T<sub>x</sub> в двух группах оказалось статистически значимым p<0,001, что говорит о явном превосходстве метода L-ERBT над ТУРМП.

По критерию G (WHO 1973) группы ТУРМП и L-ERBT были гетерогенны: в группе ТУРМП преобладали пациенты с умеренно дифференцированным РМП (G<sub>2</sub>) – 56,25%(n=72), несколько меньше выявлено высокодифференцированных опухолей – 28,13% (n=36). В группе L-ERBT превалировали высокодифференцированные опухоли (G<sub>1</sub>) – 56,34% (n=80) и меньше было умереннодифференцированных опухолей (G<sub>2</sub>) - 35,21% (n=50). Различия по соотношению пациентов в основной и контрольной группах по критериям G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub> (WHO 1973) оказались

статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). В группе ТУРМП также оказался несколько больше (по сравнению с L-ERBT) процент пациентов с низкодифференцированными опухолями (G3) - 15,63% ( $n=20$ ), при этом в группе L-ERBT их процент составил 8,45% ( $n=12$ ),  $p=0,069$ .

Присутствие детрузора в группе ТУРМП составило всего 60,16% ( $n=77$ ), в то время как в группе L-ERBT - 97,89% ( $n=139$ ), что оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ). В группе L-ERBT отсутствие элементов детрузора было зафиксировано в 3 наблюдениях. Во всех данных наблюдениях опухоль оказалась стадии Ta, в 2 из 3 наблюдений - G1 (LG), в 1 наблюдении - G3 (HG), во всех 3 наблюдениях размер опухоли составлял менее 30мм и край резекции был негативным. В группе ТУРМП информация о детрузоре отсутствовала у 51 пациента (39,84%), из них у 11 пациентов (21,57%) не удалось установить глубину инвазии опухоли (Tx).

#### *Влияние методов удаления и извлечения опухоли на качество макропрепарата*

Чтобы определить влияние принципа удаления и извлечения опухоли на качество морфологического заключения, методики были сгруппированы в 2 группы. В группу «с нарушением целостности блока опухоль + резецированная стенка» вошли все пациенты группы ТУРМП ( $n=128$ ) и пациенты группы L-ERBT (6,34% от всех пациентов, перенесших L-ERBT), которым выполнено извлечение макропрепарата методом «фрагментация» ( $n=9$ ). В группу «без нарушения целостности блока опухоль + резецированная стенка» вошли пациенты группы L-ERBT, которым извлечение макропрепарата осуществлялось по одной из следующих методик: «полностью единым блоком» ( $n=115$ ), «морцелляция» ( $n=8$ ) или «вершки-корешки» ( $n=10$ ).

При сохранении неразделенным блока «опухоль + резецированная стенка» отмечено статистически значимое превосходство в определении основных морфологических параметров опухоли по сравнению с методиками, при которых блок «опухоль + резецированная стенка» подвергался механическому разделению (методики ТУРМП и «фрагментация»), а именно: выявлению Tx стадии, T субстадированию, выявлению детрузора, а также в оценке края резекции (вертикального, горизонтального и циркулярного) (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние нарушения целостности блока «опухоль+резецированная стенка» на выявление морфологических характеристик опухоли

Параметр	Без нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (133)	С нарушением целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (137)	p
Tx	0	8,03% (11)	0,002
Детрузор	97,74% (130)	62,77% (86)	<0,001
Субстадирование T1	41,25% (33)	6,02% (5)	<0,001
Возможность оценки края (вертикальный край)	95,49% (127)	15,33% (21)	<0,001
Возможность оценки края (горизонтальный край)	83,46% (111)	7,3% (10)	<0,001
Возможность оценки края (циркулярный край)	28,57% (38)	0,73% (1)	<0,001

Таким образом, наиболее значимой частью макропрепарата является неразделенный блок «опухоль + резецированная стенка», который несет в себе практически всю необходимую для клиницистов информацию. Это глубина инвазии (Т), дифференцировка опухоли (G), наличие детрузора (DM), наличие фокусов CIS, наличие фокусов LVI. Экзофитная часть опухоли ценна лишь для уточнения дифференцировки опухоли (G) и наличия фокусов VH (Рисунок 4).

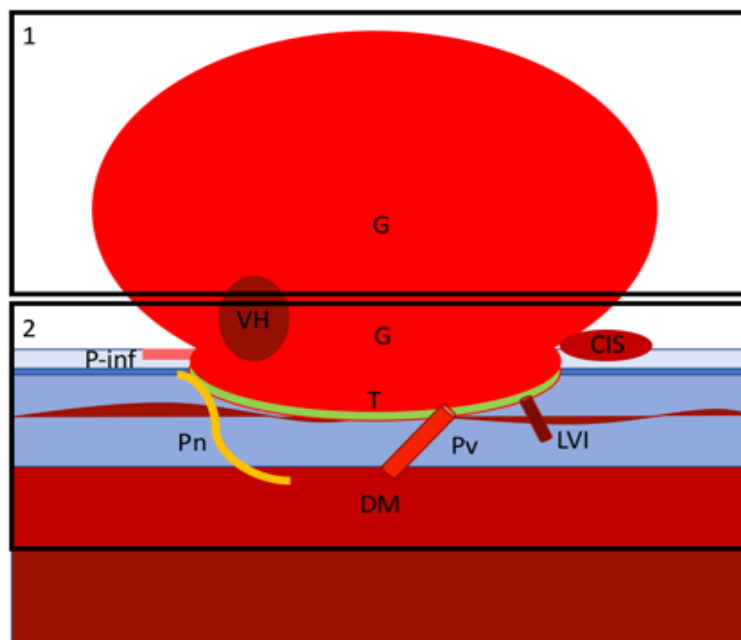


Рисунок 4 – Части макропрепарата. 1 - экзофитная часть опухоли; 2 - блок «опухоль + резецированная стенка»

Методика «вершки-корешки», которая применялась нами при опухолях большого размера, также позволяет сохранить целостным блок «опухоль+резецированная стенка» в 100% случаев и выполнить его фиксацию по методике «пенопласт» (Рисунок 5).

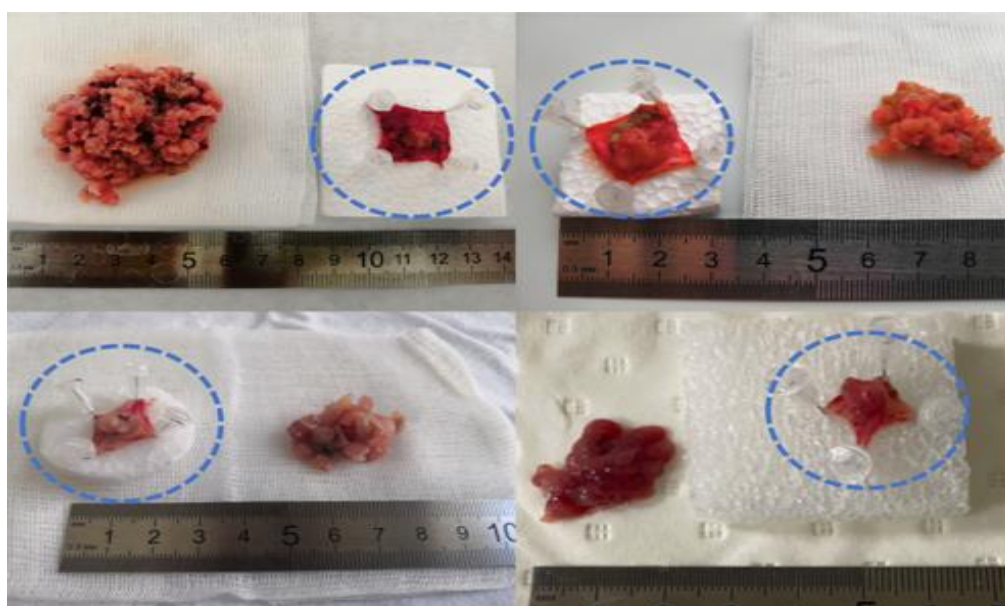


Рисунок 5 – Макропрепарат после извлечения с использованием методики «вершки - корешки» и фиксация блока «опухоль + резецированная стенка» по методике «пенопласт»

Важно отметить, что при данной методике резекция экзофитной части опухоли выполняется «толстыми чипсами», и, по данным морфологов, данный пример позволяет лучше сохранить «вертикальную дифференцировку» опухоли и более точно определять G-стадию (по сравнению с ТУРМП, когда резекция осуществляется «тонкими чипсами»).

#### *Дополненная морфология*

Для оценки потенциала метода L-ERBT в плане возможности получения более качественного материала для морфологического исследования, в группе L-ERBT (n=142) была выделена подгруппа (n=51) «дополненной» морфологии: 20 пациентов (39,22%), перенесших NoLRBT, и 31 пациент (60,78%), которым была выполнена Tm-fiberLRBT. Методика операции в подгруппах традиционной и дополненной морфологии не различалась, за исключением увеличенной ширины отступа в 5-10мм в подгруппе дополненной морфологии и особой методики подготовки макропрепарата по методике «пенопласт».

По основным морфологическим параметрам выполнен сравнительный анализ трех групп: L-ERBT «традиционная морфология» (n=91), L-ERBT «дополненная морфология» (n=51) и группа сравнения – ТУРМП (n=128) (Таблица 2).

Таблица 2 – Основные морфологические параметры при дополненной морфологии

Параметр	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142		p
		Традиционная морфология n=91	«Дополненная» морфология n=51	
T1 субстадирование	4,05% (n=3)	10,17% (n=6)	96,67% (n=29)	<0,001
Возможность оценки вертикального края резекции	9,38% (n=12)	94,51% (n=86)	98,04% (n=50)	<0,001
Возможность оценки горизонтального края резекции	3,91% (n=5)	75,82% (n=69)	92,16% (n=47)	<0,001
Возможность оценки края (циркулярный край)	0 (0%)	0 (0%)	76,47% (n=39)	<0,001

В группе L-ERBT процент субстадирования T1 (T1a/b) при рутинном морфологическом исследовании составил 10,17%, в то время как при прицельном исследовании (подгруппа «дополненная морфология») - 96,67%, что показывает высокий потенциал модифицированного метода с сохранением не разделенного блока «опухоль + резецированная стенка». В группе ТУРМП возможность субстадирования T1 составила всего 4,05%, что отражает данные литературы - процент выявления muscularis mucosae при ТУРМП составляет 15-83%, что обусловлено фрагментацией блока «опухоль+ резецированная стенка» в процессе резекции, а

также нарушением вертикальной дифференцировки препарата и его фрагментированным характером [Brimo F., 2013].

Таким образом, получая макропрепарат высокого качества при L-ERBT, мы получаем возможность субстадирования T1 до 96,67%, что поможет оптимизировать послеоперационный менеджмент за больными с НИРМП и улучшит выживаемость без прогрессирования и раково-специфическую выживаемость.

#### *Край резекции*

В нашем исследовании возможность оценить вертикальный край резекции в группе ТУРМП составила 9,38% (n=12), в то время, как в группе L-ERBT в подгруппе традиционной морфологии - 94,51% (n=86), а в подгруппе дополненной морфологии - 98,04%(n=50),  $p < 0,001$ .

Горизонтальный край резекции в ТУРМП оказалось возможным оценить в 3,91% (n=5), в то время как в группе L-ERBT в подгруппе традиционной морфологии – в 75,82% (n=69), а в подгруппе дополненной морфологии - 92,16% (n=47),  $p < 0,001$ .

Циркулярный (хирургический) край резекции при ТУРМП оказалось невозможно оценить, поскольку метод послойной резекции не позволяет удалить отдельно и оценить край слизистой, прилегающий к опухоли, в то время как в группе L-ERBT при прицельном исследовании в подгруппе дополненной морфологии циркулярный край оказалось возможным оценить в 76,47% (n=39) наблюдений  $p < 0,001$ .

В нашей работе при однофакторном анализе была показана значимость критерия края резекции, как предиктора отсутствия рецидива на всех сроках наблюдения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Методика Tm-fiber LRBT имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ТУРМП. Развитие обтураторного рефлекса не отмечено (при ТУРМП - 28,91%,  $p < 0,001$ ); случайная перфорация - 0% (при ТУРМП - 10,16%,  $p < 0,001$ ), пери- и послеоперационные кровотечения - 0,98% (при ТУРМП - 8,59%,  $p=0,021$ ), возможность однократной инстиляции химиопрепаратов - 95,1% наблюдений (при ТУРМП - 66,41%,  $p < 0,001$ ). По интра- и послеоперационным показателям статистической разницы между Tm-fiber LRBT и HoLRBT не отмечено.

2. Протективное влияние операции L-ERBT на развитие рецидива опухоли при однофакторном анализе показано на всех сроках наблюдения, при многофакторном анализе (с учетом стадии T и G) также отмечено на всех сроках (3 месяца - ОШ (95%ДИ)=0,296 (0,100-0,872),  $p=0,027$ ; 6 месяцев ОШ (95%ДИ)=0,229 (0,078-0,671),  $p=0,007$ ; 1 год ОР(95% ДИ)= 0,321 (0,183-0,563),  $p < 0,001$ ; 1-5лет ОР (95% ДИ)= 0,544 (0,349-0,847),  $p=0,007$ ), однако, при многофакторном анализе с учетом всех анализированных параметров (количество, размер

опухолей, возраст, ирригация и пр.) данное влияние отсутствовало; L-ERBT позволяет уменьшить продолжительность катетеризации мочевого пузыря до  $1,18 \pm 0,69$  сут (при ТУРМП -  $1,72 \pm 0,99$ ,  $p < 0,001$ ) и койко-день до  $4,866 \pm 1,273$  сут (при ТУРМП -  $6,383 \pm 2,141$ ,  $p < 0,001$ )

3. Модифицированные методики L-ERBT для удаления больших опухолей при НИРМП: «вершки-корешки» и «морцелляция», заключающиеся в поэтапном удалении экзофитной части опухоли и в последующем удалении стенки мочевого пузыря с основанием опухоли единым блоком, позволили избежать фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка» в 93,66% наблюдений.

4. Сохранение целостности блока «опухоль + резецированная стенка» при L-ERBT позволило выполнить T1 субстадирование в 96,67% (при ТУРМП - в 4,05%,  $p < 0,001$ ); оценить вертикальный край в 95,78% (при ТУРМП - 9,38%,  $p < 0,001$ ), горизонтальный край в 81,69% (при ТУРМП - 3,91%,  $p < 0,001$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При первичной опухоли клинической стадии Ta-T1 можно рекомендовать лазерную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком, как операцию выбора.

2. Оптимальные параметры тулиевого волоконного лазера для L-ERBT: длина волны - 1,94 мкм, энергия излучения – 1,0 Дж, мощность 10 Вт; лазерное волокно диаметром 600 мкм.

3. Локализацию опухолей в области боковых стенок можно считать относительным показанием для L-ERBT по сравнению с ТУРМП в связи с отсутствием риска возникновения обтурационного рефлекса.

4. При локализации опухолей в области передней стенки и дна необходимо быть готовым к конверсии в ТУРМП или иметь гибкий цистоскоп для отсечения опухоли.

5. Для удаления больших опухолей (более 3см) методом L-ERBT рекомендованы модифицированные техники: «вершки-корешки» или «морцелляция».

6. Для получения макропрепарата, позволяющего провести комплексную морфологическую оценку циркулярного (хирургического) края резекции, необходимо соблюдать отступ 5 – 10 мм от края экзофитной части опухоли.

7. При L-ERBT фиксация макропрепарата до погружения в раствор формалина (методика «пенопласт») позволяет выполнить расширенную оценку вертикального и горизонтального краев резекции, а также циркулярного (хирургического) края.

8. Методика мультиплицированных (серийных) срезов единого комплекса «опухоль + резецированная стенка» позволяет провести более достоверную морфологическую оценку биоптата: определить наличие фокусов VH, LVI, CIS, применить субклассификацию T1, что важно для выбора стратегии дальнейшего лечения пациента.

9. Следует избегать фрагментации массива опухоли в просвете мочевого пузыря, поскольку данный параметр показал влияние на рецидив на всех периодах наблюдения.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М., Цариченко Д.Г., **Кисляков Д.А.**, Гололобов Г.Ю., Севергина Л.О., Рапопорт Л.М. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». // **Онкоурология.** – 2018. – 14(1). – С.144-151. **(ВАК)**

2. Севергина Л.О., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Цариченко Д.Г., Еникеев Д.В., **Кисляков Д.А.**, Рапопорт Л.М., Коровин И.А., Королев Д.О. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клиничко-морфологические параллели. // **Онкоурология.** – 2018. – 14(3). – С. 78-84. **(ВАК)**

3. Аляев Ю.Г., Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, **Д.А. Кисляков**, Е.В. Афанасьевская, В.Ю. Лекарев. Лазерное удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком. // **Урология.** – 2018. – 2. – С. 147-153. **(ВАК)**

4. **Кисляков Д.А.**, Л.О. Севергина, Д.Г. Цариченко, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Н.И. Сорокин. Новые подходы к методике трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря большого размера единым блоком. // **Урология.** – 2019. – №4. – С. 105-111. **(ВАК)**

5. Enikeev D., Taratkin M., Sorokin N., **Kislyakov D.**, Rapoport L., Shariat S.F., Glybochko P., Margulis V., Severgina L., Paramonova N., Kozlov V. Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En Bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial. // **Bladder Cancer.** – 6 (2020). – С. 201–210. **(Scopus)**

### **ПАТЕНТЫ**

**Патент на изобретение № 2749185**, Российская Федерация. А61В 17/00. Способ удаления опухоли мочевого пузыря. / **Кисляков Д.А.**, Севергина Л.О., Сорокин Н.И., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Лачинов Э.Л., Вечорко В.И., Дымов А.М.; патентообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) – 2020135862, заявл. 30.10.2020, опубл. **07.06.2021**, Бюллетень №16

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

НИРМП – немышечноинвазивный рак мочевого пузыря;

РеТУР – повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря;

РМП – рак мочевого пузыря;

ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря;

ТУРП – трансуретральная электрорезекция простаты;

CIS - carcinoma in situ – рак на месте;

DM - detrusor muscle – присутствие детрузора в макропрепарате;

LP - lamina propria – собственная пластинка слизистой;

LVI - lymphovascular invasion – лимфоваскулярная инвазия;

MM - muscularismucosae – мышечная пластинка слизистой оболочки;

Tm-fiberLRBT – thulium fiber laser en bloc resection of bladder tumor –

лазерная резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера.